

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Epidyolex 100 mg/ml belsőleges oldat

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg kannabidiolt tartalmaz milliliterenként a belsőleges oldat.

Ismert hatású segédanyagok:

79 mg vízmentes etanolt, 736 mg finomított szezámolajat és 0,0003 mg benzil-alkoholt tartalmaz milliliterenként a belsőleges oldat.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges oldat

Átlátszó, színtelentől a sárgáig változó színű oldat

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Epidyolex klobazámmal együtt a Lennox–Gastaut-szindrómában (LGS) és a Dravet-szindrómában (DS) előforduló görcsrohamok kiegészítő kezelésében, 2 éves vagy annál idősebb betegek számára javallott.

Az Epidyolex tuberosus sclerosis complex-szel (TSC) összefüggő rohamok kiegészítő kezelésére javallt legalább 2 éves vagy annál idősebb gyermekeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Epidyolex-kezelést epilepszia kezelésében tapasztalt szakorvosnak kell megkezdenie és figyelemmel kísérnie.

Adagolás

LGS és DS esetén

A kannabidiol javasolt kezdő dózisa 2,5 mg/ttkg, amit egy héten keresztül naponta kétszer (napi 5 mg/ttkg) kell bevenni. Egy hét elteltével a dózist meg kell növelni naponta kétszer 5 mg/ttkg fenntartó dózissra (napi 10 mg/ttkg). Az egyéni klinikai terápiás választól és a tolerálhatóságtól függően az egyes dózisek heti dózisznöveléssel: a napi kétszeri 2,5 mg/ttkg dózistól (napi 5 mg/ttkg) a napi kétszeri 10 mg/ttkg javasolt maximális dózissá (napi 20 mg/ttkg) tovább növelhetők.

A napi 10 mg/ttkg dózist meghaladó dózisznöveléseket a napi 20 mg/ttkg javasolt maximális dózissá, a teljes ellenőrzési terv betartásával az egyéni előnyöket és kockázatokat figyelembe véve kell mérlegelni (lásd 4.4 pont).

TSC esetén

A kannabidiol ajánlott kezdő dózisa 2,5 mg/ttkg, amelyet naponta kétszer (5 mg/ttkg/nap) kell egy hétig szedni. Az egy hét letelte után a dózist naponta kétszer 5 mg/ttkg-ra (10 mg/ttkg/nap) kell növelni, és fel kell mérni a klinikai választ és tolerálhatóságot. Az egyedi klinikai válasz és tolerálhatóság alapján az egyes dózisok tovább növelhetők heti 2,5 mg/ttkg emeléssel, amelyet naponta kétszer kell bevenni (5 mg/ttkg/nap), a naponta kétszer szedett 12,5 mg/ttkg-os (25 mg/ttkg/nap) ajánlott maximális napi dózis eléréséig.

A napi 10 mg/ttkg-ot meghaladó dózisznövelést, az ajánlott napi 25 mg/ttkg-os ajánlott maximális dóziséig, az egyedi előnyök és kockázatok figyelembevételével, illetve a teljes figyelemmelkísérési ütemterv (lásd 4.4 pont) betartásával kell végrehajtani.

A dózisajánlásokat az LGS, a DS és a TSC esetében a következő táblázat összegzi:

1. táblázat: Dózisajánlások

	LGS és DS	TSC
Kezdődózis – első hét	2,5 mg/ttkg naponta kétszer (napi 5 mg/ttkg)	
Második hét	Fenntartódózis 5 mg/ttkg naponta kétszer (napi 10 mg/ttkg)	5 mg/ttkg naponta kétszer (napi 10 mg/ttkg)
További dózisbeállítás alkalmazhatóság szerint (részletekben)	hetente 2,5 mg/ttkg-mal növelve, naponta kétszer beadva (napi 5 mg/ttkg)	
Ajánlott maximális dózis	10 mg/ttkg naponta kétszer (napi 20 mg/ttkg)	12,5 mg/ttkg naponta kétszer (napi 25 mg/ttkg)

Mindegyik Epidyolex doboz a következőket tartalmazza:

- Két darab 1 ml-es fecskendő 0,05 ml-es beosztással (minden 0,05 ml-es beosztás 5 mg kannabidiolnak felel meg)
- Két darab 5 ml-es fecskendő 0,1 ml-es beosztással (minden 0,1 ml-es beosztás 10 mg kannabidiolnak felel meg)

Amennyiben a számított dózis 100 mg (1 ml) vagy annál kevesebb, a kisebb, 1 ml-es szájfecskendőt kell használni.

Amennyiben a számított dózis több mint 100 mg (1 ml), a nagyobb, 5 ml-es szájfecskendőt kell használni.

A számított dózist fel kell kerekíteni a legközelebb eső beosztásra.

Végleges felfüggesztés

Amennyiben a kannabidiol végleges felfüggesztésére van szükség, a dózist fokozatosan kell csökkenteni. A klinikai vizsgálatokban az kannabidiol végleges felfüggesztését a dózis hozzávetőlegesen 10 napon keresztül naponta 10%-os csökkentésével érték el. Ha az klinikailag indokolt, a gyógyszert felíró szakorvos megítélése alapján a dózis lassabb vagy gyorsabb csökkentésére lehet szükség.

Kihagyott adagok

Egy vagy két kihagyott dózis esetén a kihagyott dózisokat nem kell pótolni. Az adagolást a meglévő adagolási rend szerint kell folytatni. Amennyiben a beteg több mint 7 napnak megfelelő dózist hagyott ki, a terápiás dózist újra be kell állítani.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A kannabidiollal végzett klinikai vizsgálatok az LGS, DS és TSC kezelésében nem tartalmaztak elegendő számú 55 év fölötti beteget ahhoz, hogy meg lehessen határozni, ugyanúgy reagálnak-e a kezelésre, mint a fiatalabb betegek, vagy sem.

Idős betegek esetében a dózist általában óvatosan kell kiválasztani, többnyire a dózistartomány alsó részében kezdve, figyelembe véve a csökkent máj-, vese- és szívműködés nagyobb gyakoriságát, a társbetegségeket és az egyéb egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket is (lásd a 4.4 pontnál a májsejtkárosodást és az 5.2 pontot).

Vesekárosodás

A kannabidiol dózismódosítás nélkül adható enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek (lásd 5.2 pont). Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekkel kapcsolatosan nincsenek tapasztalatok. Nem ismeretes, hogy a kannabidiol dializálható-e.

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban (Child–Pugh szerinti A stádium) szenvedő betegeknél nincs szükség a kannabidiol dózisének módosítására.

Óvatosság szükséges a közepesen súlyos (Child–Pugh szerinti B stádium), illetve a súlyos májkárosodásban (Child–Pugh szerinti C stádium) szenvedő betegeknél. A közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél alacsonyabb kezdő dózis javasolt. A dózis beállítását az alábbi táblázatban leírtak szerint kell elvégezni.

2. táblázat: Dózismódosítás közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél

Májkárosodás	Kezdődózis LGS, DS és TSC esetén	Fenntartódózis LGS, DS és TSC esetén	Második hét TSC esetén	Javasolt maximális dózis LGS és DS esetén	Javasolt maximális dózis TSC esetén
Közepesen súlyos	1,25 mg/ttkg naponta kétszer (napi 2,5 mg/ttkg)	2,5 mg/ttkg naponta kétszer (napi 5 mg/ttkg)		5 mg/ttkg naponta kétszer (napi 10 mg/ttkg)	6,25 mg/ttkg naponta kétszer (napi 12,5 mg/ttkg)
Súlyos	0,5 mg/ttkg naponta kétszer (napi 1 mg/ttkg)	1 mg/ttkg naponta kétszer (napi 2 mg/ttkg)		2 mg/ttkg naponta kétszer (napi 4 mg/ttkg)*	2,5 mg/ttkg naponta kétszer (napi 5 mg/ttkg)*

*A kannabidiol magasabb dózisban történő adagolása mérlegelhető súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, akiknél a kezelés várható előnyei felülműlják a lehetséges kockázatokat.

Gyermekek

LGS és DS esetén

A kannabidiolnak 6 hónapnál fiatalabb gyermekek esetén nincs releváns alkalmazása. A kannabidiol biztonságosságát és hatásosságát 6 hónapos és 2 éves kor közötti gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

TSC esetén

A kannabidiolnak nincs 1 hónaposnál fiatalabb gyermekek kezelésére vonatkozó javallata. A kannabidiol biztonságosságát és hatásosságát 1 hónap és 2 év közötti gyermekeknél még nem állapították meg. A jelenleg, 1 és 2 év közötti gyermekekről rendelkezésre álló információkat az 5.1 pont ismerteti, azonban az adagolásra vonatkozóan nem lehet ajánlást tenni.

A kannabidiollal egyidejűleg alkalmazott egyéb gyógyszerek dózisának módosítása
Egyidejűleg antiepileptikummal (antiepileptic drug, AED) kezelt betegek kezelésében gyakorlott szakorvosnak kell értékelnie a kannabidiol, illetve az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer(ek) dózismódosításának szükségességét a lehetséges gyógyszerkölcsonhatások kezelése érdekében (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Az alkalmazás módja

Oralis alkalmazásra.

Az étel növelheti a kannabidiol-szintet, ezért azt mindig következetesen vagy étellel, vagy étel nélkül kell bevenni, többek között ketogén diéta esetén is. Ha étellel veszik be, azonos összetételű ételt kell választani, amennyiben lehetséges (lásd 5.2 pont).

Oralis alkalmazás javasolt, azonban amennyiben szükséges, a nasogastricus szonda vagy a gastrostoma is elfogadható módja lehet az enterális alkalmazásnak.

A tápszonda használatára vonatkozó további információkat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Azok a betegek, akiknek a transzamináz szintje meghaladja a normál tartomány felső határának (upper limit of normal, ULN) 3-szorosát, bilirubin szintje pedig meghaladja az ULN 2-szeresét (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Májsejtkárosodás

A kannabidiol a máj-transzaminázok (glutamát-piruvát-transzamináz [GPT] vagy más néven alanin-aminotranszferáz [ALT] és/vagy glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT] vagy más néven aszpartát-aminotranszferáz [AST]) dózisfüggő emelkedését okozhatja (lásd 4.8 pont). Az emelkedés jellemzően a kezelés megkezdését követő első két hónapban jelentkezik; azonban előfordultak esetek akár 18 hónappal a kezelés megkezdését követően is, különösen olyan betegeknél, akik egyidejűleg valproát-kezelésben is részesültek.

A klinikai vizsgálatokban az GPT-emelkedés többségében az egyidejűleg valproáttal is kezelt betegeknél fordult elő. A klobazám egyidejű alkalmazása szintén növelte a transzaminázszint emelkedésének előfordulását, bár kisebb mértékben, mint a valproát. Amennyiben a transzaminázszint emelkedése következik be, mérlegelni kell a valproát dózismódosítását vagy végleges felfüggesztését, vagy a klobazám dózisainak módosítását.

A transzaminázszint az esetek közel kétharmadában visszaállt az eredeti értékre a kannabidiol végleges felfüggesztését, vagy a kannabidiol és/vagy az egyidejűleg alkalmazott valproát dózisának csökkentését követően. Az esetek közel egyharmadában a kannabidiol-kezelés folytatásakor a transzaminázszintek a dózis csökkentése nélkül is visszaálltak az eredeti értékekre.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés megkezdésekor a transzaminázszintek meghaladták az ULN-t, nagyobb mértékben emelkedtek a transzaminázok a kannabidiol szedése során. Egyes betegeknél, akiknek kiinduláskor magasabb volt a transzamináz szintje, az egyidejű valproát-kezelés szinergikus hatására megnőtt a transzaminázszint emelkedésének kockázata.

Egy nem kontrolllos, különböző nem epilepsziás indikációkban végzett vizsgálatban, 2 idős korú betegnél fordult elő, hogy a transzaminázszintek emelkedésével az alkálifoszfátáz-szintek a

normáltartomány felső határának kétszeresét meghaladó mértékben emelkedtek. Az emelkedett értékek a kannabidiol végleges felfüggesztését követően visszaálltak az eredeti értékekre.

Monitorozás

Általában az ULN 3-szorosát meghaladó transzaminázszint-emelkedések, emelkedett bilirubinszint mellett, más magyarázat hiányában fontos előrejelzői a súlyos májkárosodásnak. Az emelkedett transzaminázszint korai felismerése csökkentheti a súlyos kimenetel kockázatát. Az ULN 3-szorosát meghaladó kiindulási transzaminázszintekkel, illetve az ULN 2-szeresét meghaladó bilirubinszinttel rendelkező betegeket, a kannabidiol-kezelés megkezdése előtt ki kell értékelní.

A kannabidiol-kezelés megkezdése előtt meg kell mérni a transzamináz-szérumszinteket (GPT és GOT) és az összbilirubinszintet.

Rutin monitorozás:

A szérumtranszamináz- és az összbilirubinszintet a kannabidiol-kezelés megkezdését követően 1 hónap, 3 hónap és 6 hónap elteltével kell megmérni, majd azt követően rendszeresen, vagy ha az klinikailag indokolt.

Amennyiben a kannabidiol dózisa módosul, és meghaladja a napi 10 mg/ttkg értéket, vagy azt ismerten májkárosító gyógyszerekkel kombinálják (dózismódosítás vagy dózishalmozódás), -a monitorozási rendet újra kell kezdeni.

Fokozott monitorozás:

Azoknál a betegeknél, akiknél kiinduláskor emelkedett GPT- vagy GOT-szintet állapítottak meg és azoknál a betegeknél, akik valproátot szednek, a kannabidiol-kezelés megkezdését követően 2 hét, 1 hónap, 2 hónap, 3 hónap és 6 hónap elteltével, majd azt követően rendszeresen, vagy ha az klinikailag indokolt, meg kell mérni a szérumtranszamináz- és összbilirubinszintet. Amennyiben a kannabidiol dózisa módosul, és meghaladja a napi 10 mg/ttkg értéket, vagy azt ismerten májkárosító gyógyszerekkel kombinálják (dózismódosítás vagy dózishalmozódás), a monitorozási rendet újra kell kezdeni.

Amennyiben a betegnél a májműködés zavarára utaló klinikai jelek vagy tünetek jelennek meg, azonnal meg kell mérni a szérumtranszamináz- és összbilirubinszintet, és adott esetben meg kell szakítani vagy véglegesen fel kell függeszteni a kannabidiol-kezelést. A kannabidiol-kezelést véglegesen fel kell függeszteni azoknál a betegeknél, akiknél a transzaminázok a normális tartomány felső határának háromszorosát meghaladó szintet, illetve a bilirubin a normális tartomány felső határának kétszeresét meghaladó szintet mutatnak. Azoknál a betegeknél, akiknél tartósan a normális tartomány felső határának ötszörösét meghaladó szintet mutat a transzaminázszint, szintén véglegesen fel kell függeszteni a kezelést. Azoknál a betegeknél, akiknél a szérumtranszamináz-szint huzamosan emelkedett, meg kell vizsgálni a lehetséges egyéb kiváltó okokat. Mérlegelni kell az együtt adott és ismerten májkárosító hatású gyógyszerek (pl. valproát és klobazám) dózisának módosítását (lásd 4.5 pont).

Álmoság és szedáció

A kannabidiol álmoságot és szedációt okozhat, ami gyakrabban fordul elő a kezelés korai szakaszában, és a kezelés folytatásával csökkenhet. Ennek előfordulása azoknál a betegeknél volt gyakoribb, akik egyidejűleg klobazám-kezelésben is részesültek (lásd 4.5 és 4.8 pont). Más, a központi idegrendszer működését gátló szerekkel, beleértve az alkohollal történő együttes alkalmazása növelheti az álmosító és szedatív hatást.

Epilepsziás rohamok gyakoriságának fokozódása

Ahogy más AED-k esetében is, a rohamok gyakoriságának klinikailag jelentős emelkedése fordulhat elő a kannabidiol-kezelés során, amely a kannabidiol és/vagy az egyidejűleg adott antiepileptikumok dózismódosítását, vagy a kannabidiol-kezelés felfüggesztését teszik szükségessé, amennyiben az előnyök nem haladják meg a kockázatokat. A III. fázisú, az LGS-t, a DS-t és a TSC-t vizsgáló klinikai

vizsgálatokban a status epilepticus megfigyelt gyakorisága hasonló volt a kannabidiol és a placebocsoportok esetében.

Öngyilkos viselkedés és öngyilkossági gondolatok

Különböző indikációkban AED-ekkel kezelt betegeknél öngyilkos viselkedésről és öngyilkossági gondolatokról számoltak be. Az antiepileptikumokkal végzett randomizált placebokontrollos vizsgálatok meta-elemzése az öngyilkos viselkedés és öngyilkossági gondolatok kismértékben emelkedett kockázatára mutatott rá. Ezen kockázat mechanizmusa nem ismert, és a rendelkezésre álló adatok nem zárják ki a kannabidiolnak tulajdonítható emelkedett kockázat lehetőségét.

A betegeket folyamatosan ellenőrizni kell az öngyilkos viselkedés és az öngyilkossági gondolatok jelei tekintetében, és mérlegelni kell a megfelelő kezelést. A betegek és gondozók figyelmét fel kell hívni, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben öngyilkos viselkedés és öngyilkossági gondolatok jeleit észlelik.

Testsúlycsökkenés

A kannabidiol testsúlycsökkenést vagy csökkent súlygyarapodást okozhat (lásd 4.8 pont). LGS-ben, DS-ben vagy TSC-ben szenvedő betegeknél ez dóziszfüggőnek tűnt. Bizonyos esetekben a súlycsökkenésről mellékhatásként számoltak be (lásd 3. táblázat). Az étvágy és a testsúly csökkenése a növekedés enyhe visszamaradásához vezethet. A folyamatos testsúlycsökkenést/súlygyarapodás elmaradását rendszeresen ellenőrizni kell annak megítélésére, hogy folytatni kellene-e a kannabidiol-kezelést.

A készítmény szeszámolaj-tartalma

Ez a gyógyszer finomított szeszámolajat tartalmaz, amely ritka esetekben súlyos allergiás reakciót válthat ki.

A készítmény benzil-alkohol-tartalma

Ez a gyógyszer 0,0003 mg/ml benzil-alkoholt tartalmaz, amely 0,0026 mg-nak felel meg maximális Epidyolex-dózisonként (dózisonként 12,5 mg/ttkg Epidyolex [TSC] 70 kg testsúlyú felnőtt esetében). A benzil-alkohol allergiás reakciót válthat ki.

Nem vizsgált betegcsoportok

A klinikailag jelentős szív- és érrendszeri károsodás nem szerepelt a TSC klinikai fejlesztési programban.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

CYP3A4- vagy CYP2C19-indukálók

Az erős CYP3A4/2C19-indukáló rifampicin (naponta egy alkalommal 600 mg-os dózisban beadva) hozzávetőlegesen 30%-kal csökkentette a kannabidiol és 60%-kal a 7-hidroxi-kannabidiol (7-OH-CBD; a kannabidiol aktív metabolitjának) koncentrációját. Az egyéb erős CYP3A4- és/vagy CYP2C19-indukálók, úgymint a karbamazepin, az enzalutamid, a mitotán, a közönséges orbáncfű, egyidejű alkalmazása a kannabidiollal a kannabidiol és a 7-OH-CBD plazmakoncentrációinak hasonló mértékű csökkenését is okozhatja. Ezek a változások a kannabidiol hatásosságának csökkenését eredményezhetik. Dózismódosításra lehet szükség.

UGT-inhibitorok

A kannabidiol az UGT1A7, az UGT1A9 és az UGT2B7 szubsztrátja. Nem végeztek hivatalos 4444gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatási vizsgálatokat a kannabidiol és az UGT-inhibitorok egyidejű

alkalmazásával kapcsolatosan, ezért fokozott körültekintéssel kell eljárni, amennyiben a kannabidiolt egyidejűleg olyan gyógyszerekkel alkalmazzák, amelyek ezen UGT-k ismert inhibitorai. A kannabidiol és/vagy az inhibitor dóziscsökkentésére lehet szükség egyidejű alkalmazás esetén.

Antiepileptikumokkal végzett egyidejű kezelés

A kannabidiol farmakokinetikája összetett, és interakciókat okozhat a betegnél egyidejűleg alkalmazott AED-kezelésekkel. A kannabidiol- és/vagy az azzal egyidejűleg alkalmazott AED-kezelést ezért rendszeres orvosi felügyelet mellett kell beállítani, és a beteget az esetlegesen jelentkező mellékhatások miatt szoros megfigyelés alatt kell tartani. Ezenfelül a plazmakoncentrációk monitorozását is fontolóra kell venni.

Az egyidejűleg alkalmazott AED-ekkel való gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatások lehetőségét egészséges önkénteseknél és epilepsziában szenvedő betegeknél értékelték a klobazám, a valproát, a stiripentol és az everolimusz esetében. Bár hivatalos gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatási vizsgálatokat nem végeztek az egyéb AED-k esetében, az *in-vitro* adatok alapján a fenitoin és a lamotrigin is szerepel az alábbiakban.

Klobazám

Amennyiben a kannabidiolt és a klobazámot egyidejűleg alkalmazzák, kétirányú farmakokinetikai gyógyszerkölcsönhatások következnek be. Egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálat alapján az N-dezmetil-klobazám (a klobazám aktív metabolitja) szintjének (3-4-szeres) megemelkedése fordulhat elő a kannabidiollal való egyidejű alkalmazás esetén, valószínűleg a CYP2C19-gátlás által, ami a klobazámszintekre nem volt hatással. Ezenkívül a -7-OH-CBD expozíció is megnőtt, amely esetében a plazma görbe alatti területe (AUC) 47%-kal megnövekedett (lásd 5.2 pont). Ezen hatóanyagok szisztémás szintjeinek emelkedése a farmakológiai hatások fokozódásához és a gyógyszer mellékhatások előfordulásának növekedéséhez vezethet. A kannabidiol és a klobazám egyidejű alkalmazása a placebóval összehasonlítva megnöveli a szedáció és az álmoság előfordulását (lásd 4.4 és 4.8 pont). Amennyiben a klobazám és a kannabidiol egyidejű alkalmazása esetén szedáció és álmoság jelentkezik, mérlegelni kell a klobazám dózisának csökkentését.

Valproát

A kannabidiol és a valproát egyidejű alkalmazása megnöveli a transzamináz-enzimszintek emelkedésének előfordulását (lásd 4.4 pont). Ezen kölcsönhatás hatásmechanizmusa továbbra is ismeretlen. Amennyiben a transzaminázszint klinikailag jelentős mértékben emelkedik meg, a kannabidiol és/vagy az egyidejűleg alkalmazott valproát dózisát csökkenteni kell, vagy fel kell függeszteni a kezelést, amíg az emelkedett transzaminázszintek helyreállítását meg nem állapítják (lásd 4.4 pont). Nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű adat az egyéb hepatotoxikus gyógyszerek és a kannabidiol egyidejű adása kockázatának értékeléséhez (lásd 4.4 pont).

A kannabidiol és a valproát egyidejű alkalmazása megnöveli a hasmenés és az étvágycsökkenés előfordulását. Ezen kölcsönhatás hatásmechanizmusa ismeretlen.

Stiripentol

A kannabidiol és a stiripentol egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálatban való egyidejű alkalmazásakor a stiripentol szintek a maximális mért plazmakoncentráció (C_{max}) esetében 28%-kal, az AUC-érték esetében pedig 55%-kal emelkedtek. A betegeknél mindemellett a hatás kisebb volt, a C_{max} esetében 17%-kal, az AUC-érték esetében pedig 30%-kal emelkedtek a stiripentol szintek. Az eredmények klinikai jelentőségét nem vizsgálták. A beteget szigorúan figyelemmel kell kísérni az esetleges mellékhatások miatt.

Fenitoin

A fenitoin-expozíció nagyobb mértékű lehet, ha azt a kannabidiollal egyidejűleg alkalmazzák, mivel a fenitoin a CYP2C9 által nagymértékben metabolizálódik, amit a kannabidiol *in vitro* gátol. Nem végeztek olyan klinikai vizsgálatot, amely ezt a kölcsönhatást hivatalosan vizsgálta volna. A fenitoinnak szűk a terápiás indexe, ezért a kannabidiol fenitoinnal való egyidejű alkalmazását fokozott

elővigyázatossággal kell elkezdni, és amennyiben tolerálhatósági problémák jelentkeznek, meg kell fontolni a fenitoin dózisának csökkentését.

Lamotrigin

A lamotrigin az UGT-enzimek, így többek között az UGT2B7 szubsztrátja, amelyet a kannabidiol *in vitro* gátol. Nem végeztek olyan klinikai vizsgálatot, amely hivatalosan ezt a kölcsönhatást vizsgálta. Amennyiben azt a kannabidiollal egyidejűleg alkalmazzák, a lamotrigin szérumszintje megemelkedhet.

Everolimusz

A kannabidiol egyidejű alkalmazása (naponta kétszer 12,5 mg/ttkg dózisban) a P-gp- és a CYP3A4-szubsztrát everolimuszal (5 mg) egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálatban az everolimusz-expozíció hozzávetőlegesen 2,5-szeres emelkedéséhez vezetett a C_{max} és az AUC esetében is. A gyógyszerinterakció mechanizmusának alapja vélhetően az intestinalis P-gp-kiáramlás gátlása, ami az everolimusz megnövekedett biológiai hozzáférhetőségéhez vezet, mivel a kannabidiol egy másik interakciós vizsgálatban a midazolam-expozíciót nem befolyásolta. Az everolimusz felezési ideje nem módosult, ami azt támasztja alá, hogy a kannabidiol nem fejt ki szisztémás gátló hatást a P-gp és a CYP3A4 aktivitására. Amennyiben a kannabidiol-kezelést olyan betegnél kezdik meg, aki everolimuszt kap, az everolimusz terápiás gyógyszer szintjeit figyelemmel kell kísérni, és a dózist megfelelően be kell állítani. Amennyiben az everolimusz-kezelést olyan betegnél kezdik meg, aki állandó dózisban kapja a kannabidiolt, ajánlott az everolimusz-kezelést alacsonyabb dózissal kezdeni, és terápiás gyógyszer szintjét figyelemmel kísérni.

A kannabidiol lehetséges hatása más gyógyszerekre

CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, UGT1A9- és UGT2B7-szubsztrátok

A kannabidiol dinamikus egyensúlyi állapotban (naponta kétszer 750 mg) egyszeri adag koffeinnel (200 mg), amely egy érzékeny CYP1A2-szubsztrát, való együttadása során kapott *in vivo* adatok a C_{max} esetében a koffeinexpozíció 15%-os, az AUC esetében pedig 95%-os emelkedését mutatta a koffein önmagában történő beadásához képest. Ezek az adatok azt jelzik, hogy a kannabidiol a CYP1A2 gyenge inhibitora. Az expozíció hasonlóan mérsékelt emelkedése figyelhető meg érzékeny CYP1A2-szubsztrátok (úgy mint a teofillin és a tizanidin) esetében is. Ezen megállapítások klinikai jelentőségét nem vizsgálták. A beteget szigorúan figyelemmel kell kísérni az esetleges mellékhatások miatt.

Az *in vitro* adatok kannabidiollal való egyidejű alkalmazás esetén gyógyszer-gyógyszer-kölcsönhatásokat jeleznek előre a CYP2B6-szubsztrátokkal (pl. bupropion, efavirenz), az uridin-5'-difoszfát-glükuronil-transzferáz 1A9-cel (UGT1A9) (pl. diflunizál, propofol, fenofibrát) és az UGT2B7-tel (pl. gemfibrozil, morfin, lorazepám). A kannabidiol egyidejű alkalmazása előre láthatóan klinikailag szignifikáns kölcsönhatásokat okoz a CYP2C8- (repaglinid) és CYP2C9- (pl. warfarin) szubsztrátokkal.

Az *in vitro* adatok bebizonyították, hogy a kannabidiol gátolja a CYP2C19-t, ami megnövelheti az ezen izoenzim által metabolizált gyógyszerek, úgymint a klobazám és az omeprazol plazmakoncentrációit. Meg kell fontolni azon egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek dózisának csökkentését, amelyek érzékeny CYP2C19-szubsztrátok, illetve amelyeknek szűk a terápiás indexe.

Amennyiben a kannabidiollal való egyidejű alkalmazása esetén mellékhatások jelentkeznek, az enzimaktivitás potenciális gátlása miatt, mérlegelni kell az UGT1A9-, az UGT2B7-, a CYP2C8- és a CYP2C9-szubsztrátok dózisának klinikailag megfelelő módon történő csökkentését. Mivel az enzimaktivitást indukálni és gátolni is képesek, meg kell fontolni a CYP1A2- és CYP2B6-szubsztrátok klinikailag megfelelő módon történő dózismódosítását.

Az UGT-enzimekkel való kölcsönhatás in vitro értékelése

Az *in vitro* adatok arra engednek következtetni, hogy a kannabidiol klinikailag releváns koncentrációban az UGT1A9- és az UGT2B7-aktivitás reverzibilis inhibitora. A 7-karboxi-kannabidiol (7-COOH-CBD) metabolit az UGT1A1-, az UGT1A4- és az UGT1A6-mediált

aktivitás inhibitora is, *in vitro*. A szubsztrátok dóziscsökkentésére lehet szükség, amennyiben a kannabidiolt ezen UGT-enzimek szubsztrátjaival egyidejűleg alkalmazzák.

Szájon át adott érzékeny P-gp-szubsztrátok

A kannabidiol egyidejű alkalmazása szájon át adott everolimusszal, amely egy P-gp- és CYP3A4-szubsztrát, az everolimusz biológiai hozzáférhetőségének megnövekedéséhez vezet, valószínűsíthetően az intestinaális P-gp-kiáramlás gátlása miatt. Kannabidiollal való egyidejű alkalmazás esetén egyéb orálisan alkalmazott érzékeny P-gp szubsztrátok (pl. szirolimusz, takrolimusz, digoxin) expozíciójának megnövekedése is előfordulhat. Az egyéb P-gp-szubsztrátok szájon át és kannabidiollal történő egyidejű alkalmazása esetén mérlegelni kell a terápiás gyógyszer-szintek figyelemmel kísérését és dózisének csökkentését.

A készítmény etanoltartalma

Az Epidyolex 79 mg etanolt tartalmaz milliliterenként, ami 10% v/v vízmentes etanolnak felel meg, azaz legfeljebb 691,3 mg etanolnak maximális egyszeri Epidyolex-dózisonként (12,5 mg/ttkg) egy 70 kg testtömegű felnőtt esetében (9,9 mg etanol/ttkg). Egy 70 kg testtömegű felnőtt esetében ez adagonként 17 ml sörnek, illetve 7 ml bornak felel meg.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A kannabidiol terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében mindössze korlátozott információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Ezért a kannabidiol alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt, kivéve, ha a kezelés várható előnye az anya számára egyértelműen meghaladja annak lehetséges kockázatát a magzatra nézve.

Szoptatás

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok arra vonatkozóan, hogy a kannabidiol vagy annak metabolitjai megjelennek-e az anyatejben, továbbá, hogy az milyen hatással van a szoptatott újszülöttre vagy a tejtermelésre.

A tejelő állatokon végzett kísérletek az anyaállat kannabidiollal való kezelése esetén toxikológiai elváltozásokat jeleztek (lásd 5.3 pont).

Nem állnak rendelkezésre humán vizsgálatok a kannabidiol anyatejbe való kiválasztódására vonatkozóan. Tekintve, hogy a kannabidiol nagymértékben kötődik fehérjékhez, és valószínűleg szabadon átjut a plazmából az anyatejbe, elővigyázatosságból fel kell függeszteni a szoptatást a kezelés ideje alatt.

Termékenység

A kannabidiol termékenységre gyakorolt hatásáról nincsenek elérhető humán adatok.

Legfeljebb napi 150 mg/ttkg orális kannabidiol-dózis esetén nem figyeltek meg a hím és a nőstény patkányok szaporodási képességére gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A kannabidiol nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mert szedatív lehet és álmoságot okozhat (lásd 4.4 pont). A betegeket figyelmeztetni kell, hogy ne vezessenek gépjárművet, illetve ne kezeljenek gépeket, amíg nem szereztek elegendő

tapasztalatot a gyógyszerrel kapcsolatosan, hogy felmérhessék, hátrányosan befolyásolja-e képességeiket (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A kannabidiollal kapcsolatosan a napi 10 és 25 mg/ttkg közötti ajánlott dózistartományban jelentett mellékhatások lentebb láthatók.

A leggyakoribb mellékhatások az álmoság, az étvágycsökkenés, a hasmenés, a láz, a fáradtság és a hányás.

A kezelés végleges felfüggesztésének leggyakoribb oka a transzaminázszint megemelkedése volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A kannabidiollal kapcsolatosan a placebokontrollos klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások az alábbi táblázatban a szervrendszerenkénti besorolás és gyakoriság alapján vannak megadva.

A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) és nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások súlyosságuk csökkenő mértéke szerint szerepelnek.

3. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása

Szervrendszerenkénti besorolás	Gyakoriság	A klinikai vizsgálatok során tapasztalt mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Gyakori	pneumonia ^a , húgyúti fertőzés
Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	étvágycsökkenés
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	ingerlékenység, agresszió
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	álmoság ^a
	Gyakori	letargia, görcsroham
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	köhögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	hasmenés, hányás
	Gyakori	hányinger
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	emelkedett GOT-szint, emelkedett GPT-szint, emelkedett GGT-szint
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	bőrkiütés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	láz, fáradtság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	testsúlycsökkenés

^a Csoportosított kifejezések: **pneumonia:** pneumonia, RSV pneumonia, mycoplasma okozta pneumonia, adenovírusos pneumonia, vírusos pneumonia, aspiratiót követő pneumonia; **álmoság:** álmoság, szedáció.

Válogatott mellékhatások leírása

Májsejtkárosodás

A kannabidiol a GPT és a GOT dózisfüggő emelkedését okozhatja (lásd 4.4 pont).

Kontrollos LGS-, DS- (napi 10 vagy 20 mg/ttkg-os dózist kapó) és TSC- (napi 25 mg/ttkg-os dózist kapó) vizsgálatokban a GPT a normális tartomány felső határának háromszorosát meghaladó szintre emelkedése a kannabidiollal kezelt betegek 12%-ánál fordult elő, a placebóval kezelt betegek < 1%-ával szemben.

A GPT- vagy a GOT-szintek a kannabidiollal kezelt betegek kevesebb, mint 1%-ánál haladták meg a normális tartomány felső határának hússzorosát. A kannabidiolt szedő betegeknek előfordultak olyan esetek, ahol emelkedett transzaminázszintek mellett a betegek kórházi kezelésére volt szükség.

A májsejtkárosodás rizikótényezői

Egyidejű alkalmazás valproáttal és klobazámmal, a kannabidiol dózisa és az emelkedett transzaminázszintek a vizsgálat kezdetekor

Egyidejű alkalmazás valproáttal és klobazámmal

A napi 10, 20, illetve 25 mg/ttkg-os dózist kapó, kannabidiollal kezelt betegeknek a normális tartomány felső határának háromszorosát meghaladó GPT-szintemelkedés előfordulása az egyidejűleg valproátot és klobazámot kapó betegeknek 23% volt, az egyidejűleg valproátot kapó betegeknek (klobazám nélkül) 19% volt, az egyidejűleg klobazámot kapó betegeknek (valproát nélkül) 3% volt, azoknál a betegeknek pedig, akiknél egyik gyógyszert sem alkalmazták, 3% volt.

Dózis

Az ULN 3-szorosánál nagyobb GPT-szintemelkedésről számoltak be a kannabidiolt napi 20 vagy 25 mg/ttkg dózisban szedő betegek 15%-ánál, szemben a kannabidiolt napi 10 mg/ttkg dózisban szedő betegek 3%-ával.

A GPT-szint megemelkedésének kockázata magasabb volt a napi 25 mg/ttkg -nál magasabb dózisok esetén a kontrollos TSC-vizsgálatokban.

Emelkedett transzaminázszintek a vizsgálat kezdetekor

Kontrollos vizsgálatokban (lásd 5.1 pont) a kannabidiolt napi 20 vagy 25 mg/ttkg dózisban szedő betegeknek a kezelés során kialakuló, a normáltartomány felső határa háromszorosának megfelelő GPT-szintemelkedések gyakorisága 29% volt (80%-uk valproátot szedett), amennyiben a GPT-szint a kezelés kezdetekor a normáltartomány felső határa felett volt, míg abban az esetben, ha a GPT-szint kiinduláskor a normáltartományon belül volt, 12% (89%-uk valproátot szedett). A kannabidiolt napi 10 mg/ttkg dózisban szedő betegek (mindegyikük valproátot szedett) összesen 5%-ánál jelentkezett a normáltartomány felső határa háromszorosának megfelelő GPT-szintemelkedés, ha a GPT-szint a kezelés kezdetekor a normáltartomány felső határa felett volt, míg azoknál a betegeknek, akiknél a GPT-szint kiinduláskor a normáltartományon belül volt, ez 3% volt (mindegyikük valproátot szedett).

Álmosság és szedáció

Álmosságot és szedációt (beleértve a letargiát is) figyeltek meg a kannabidiollal végzett kontrollos vizsgálatokban (lásd 4. pont) LGS, DS és TSC esetén, beleértve a kannabidiollal kezelt betegek 29%-át is (a napi 20 vagy 25 mg/ttkg dózissal kezelt betegek 30%-át és a napi 10 mg/ttkg-s dózis kannabidiolt szedő betegek 27%-át). Ezeket a mellékhatásokat nagyobb gyakorisággal figyelték meg napi 25 mg/ttkg-nál nagyobb dózisok esetén a kontrollos TSC vizsgálatban. Az álmosság és a szedáció (beleértve a letargiát is) aránya magasabb volt azoknál a betegeknek, akik egyidejűleg klobazámot is kaptak (a kannabidiollal kezelt és klobazámot szedő betegek 43%-a kannabidiollal kezelt klobazámot nem szedő betegek 14%-ához képest).

Görcsrohamok

A TSC-s betegek bevonásával végzett kontrollos vizsgálatban a görcsrohamok súlyosbodásával járó mellékhatások gyakoribb előfordulását figyelték meg napi 25 mg/ttkg-os dózis esetén. Bár nem állapítottak meg egyértelmű szabályszerűséget, a nemkívánatos események a görcsrohamok gyakoriságának vagy intenzitásának fokozódását, vagy új típusú görcsrohamok megjelenését mutatták. A görcsrohamok súlyosbodásával járó mellékhatások gyakorisága 11% volt a napi 25 mg/ttkg kannabidiolt kapó betegeknek, és 18% a napi 25 mg/ttkg-nál nagyobb dózis kannabidiolt szedő betegeknek, a placebót szedő betegek 9%-ához képest.

Testsúlycsökkenés

A kannabidiol testsúlycsökkenést vagy csökkent súlygyarapodást (lásd 4.4 pont) idézhet elő. LGS-ben, DS-ben vagy TSC-ben szenvedő betegeknél a testsúlycsökkenés dóziszfüggőnek tűnt: a napi 20 vagy 25 mg/ttkg dózisban kannabidiolt kapó betegek 21%-a tapasztalt $\geq 5\%$ -os testsúlycsökkenést, szemben a kannabidiolt napi 10 mg/ttkg dózisban kapó betegek 7%-ával. Bizonyos esetekben a testsúlycsökkenést mellékhatásként jelentették (lásd a fenti 3. táblázatot). Az étvágy és a testsúly csökkenése a testhossznövekedés enyhe fokú elmaradását eredményezheti.

Hasmenés

A kannabidiol dóziszfüggő hasmenést okozhat. A kontrollos LGS és DS vizsgálatokban a hasmenés gyakorisága 13% volt a kannabidiolt napi 10 mg/ttkg-os dózisban kapó betegeknél, és 21% a kannabidiolt napi 20 mg/ttkg-os dózisban kapó betegeknél, a placebót kapó betegek 10%-ához képest. Egy kontrollos TSC vizsgálatban a hasmenés gyakorisága 31% volt a kannabidiolt napi 25 mg/ttkg-os dózisban kapó betegeknél, és 56% a kannabidiolt napi 25 mg/ttkg-nál nagyobb dózisban kapó betegeknél, a placebo-t kapó betegek 25%-ához képest.

A klinikai vizsgálatokban a hasmenés először jellemzően a kannabidiol első 6 hetében jelentkezett. A hasmenés időtartamának középértéke 8 nap volt. A hasmenés a betegek 10%-ánál a kannabidiol dózis csökkentéséhez, a betegek 1%-ánál az adagolás átmeneti felfüggesztéséhez, illetve a betegek 2%-ánál az adagolás végleges felfüggesztéséhez vezetett.

Haematológiai rendellenességek

A kannabidiol a haemoglobin- és a haematokritszint csökkenését okozhatja. Az LGS-ben, DS-ben és TSC-ben szenvedő betegeknél, a haemoglobinnak a kiinduló értéktől a kezelés végéig mért átlagos csökkenése $-0,36$ g/dl volt a kannabidiollal kezelt, napi 10, 20 vagy 25 mg/ttkg-os dózist kapó betegeknél. A haematokrit ezzel összefüggő csökkenését is megfigyelték átlagos $-1,3\%$ -os változással a kannabidiollal kezelt betegeknél.

A kannabidiollal kezelt, LGS-ben és DS-ben szenvedő betegek huszonhét százalékánál (27%) és a kannabidiollal (napi 25 mg/ttkg) kezelt, TSC-ben szenvedő betegek harmincnyolc százalékánál (38%) jelentkezett újonnan, laboratóriumban kimutatott anaemia a vizsgálat ideje alatt (melyet kiinduláskor normál haemoglobinkoncentrációként, egy következő időpontban pedig a normálérték alsó határánál alacsonyabb értékűként mértek).

Kreatininszint-emelkedés

A kannabidiol a szérumkreatinin-szint emelkedését okozhatja. A hatásmechanizmust eddig nem állapították meg. Egészséges alanyok, illetve LGS-ben, DS-ben és TSC-ben szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatokban a szérumkreatinin-szint körülbelül 10%-os emelkedését figyelték meg a kannabidiol-kezelés megkezdését követő 2 héten belül. Az emelkedés egészséges felnőtteknél reverzibilis volt. Az LGS-ben, DS-ben vagy TSC-ben elvégzett vizsgálatok során a reverzibilitást nem értékelték.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

A javasolt terápiás dózisonál magasabb dózissal szerzett tapasztalatok korlátozottak. Enyhe hasmenésről és álmoságról számoltak be egyszeri 6000 mg-os dózist beszedő egészséges felnőtt betegeknél; ez egy 70 kg testtömegű felnőtt esetében 85 mg/ttkg feletti dózissal felel meg. Ezek a mellékhatások a vizsgálat befejezését követően megszűntek.

A túladagolás kezelése

Túladagolás esetén a beteget megfigyelés alatt kell tartani, és megfelelő tüneti kezelést kell alkalmazni, beleértve az életfunkciók monitorozását is.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok. ATC-kód: N03AX24

Hatásmechanizmus

A pontos hatásmechanizmus, amely révén a kannabidiol emberekben kifejti antikonvulzív hatását, ismeretlen. A kannabidiol antikonvulzív hatását nem a kannabinoid receptorokkal való kölcsönhatáson keresztül fejt ki. A kannabidiol csökkenti a neuronális hiperexcitabilitást az intracelluláris kalcium modulálásával, amely a G-fehérjéhez csatolt receptor-55- (GPR55) és a tranziens receptor potenciál vanilloid-1- (TRPV-1) csatornákon keresztül történik, valamint az adozin által közvetített jeltovábbítás modulálásával, amelyre az adozin sejtfelvétel ekvibratív nukleozid-transzporter 1-en (ENT-1) keresztül történő gátlásával kerül sor.

Farmakodinámiás hatások

A kannabidiol és a klobazám közötti kétirányú farmakokinetikai interakciók miatt a betegeknél fennáll az additív antikonvulzív hatás lehetősége, ami azok adott aktív metabolitjainak, az 7-OH-CBD (körülbelül 1,5-szeres) és az N-CLB (körülbelül 3-szoros) keringő szintjeinek emelkedéséhez vezet (lásd 4.5, 5.1 és 5.2 pont).

Klinikai hatásosság

Kiegészítő kezelés Lennox-Gastaut-szindrómában (LGS) szenvedő betegeknél

A kannabidiolnak a Lennox–Gastaut-szindrómához (LGS) társuló görcsrohamok kiegészítő kezelésében való hatásosságát két randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportokon végzett vizsgálat során (GWPCARE3 és GWPCARE4) értékelték. Mindegyik vizsgálat egy 4 hetes bevezető szakaszból, egy 2 hetes titrálási szakaszból és egy 12 hetes fenntartó szakaszból állt. A vizsgálati populáció átlagos életkora 15 év volt, és 94%-uk szedett egyidejűleg 2 vagy több antiepileptikumot (cAED) a vizsgálat ideje alatt. A leggyakrabban egyidejűleg alkalmazott antiepileptikumok (a betegek > 25%-ánál) mindkét vizsgálatban a valproát, a klobazám, a lamotrigin, a levetiracetám és a rufinamid voltak. A betegek körülbelül 50%-a szedett egyidejűleg klobazámot. A klobazámot nem szedő betegek közül a többség korábban szedett klobazámot, majd azt követően véglegesen felfüggesztették a klobazám-kezelést.

Az elsődleges végpont a kannabidiol-csoportban a kezelési időszak 28 napja alatt előforduló eleséses rohamok százalékának a placebocsoporthoz viszonyított változása volt. Az eleséses rohamokat atónusos, tónusos vagy tónusos-klónusos görcsrohamként határozták meg, amely eleséshez vagy sérüléshez vezetett vagy vezethetett volna. A legfontosabb másodlagos végpontok a következők voltak: azon betegek aránya, akiknél az eleséses rohamok gyakorisága legalább 50%-kal csökkent, a rohamok kezdeti összgyakoriságának százalékos változása, valamint a változásnak az Alany/Szakorvos által az utolsó vizit alkalmával történt globális megítélése.

Alcsoporti elemzéseket végeztek több tényező alapján, beleértve a cAED-ket is. Az alcsoporti elemzések eredménye a klobazámmal kezelt betegek esetében, a klobazámmal nem kezelt betegekkel összevetve azt jelezte, hogy a klobazámot nem szedő betegeknél fennáll egy maradvány statisztikai bizonytalanság a kannabidiol hatásosságát illetően a kezelés során. Ebben a populációban a hatásosságot nem állapították meg.

A 4. táblázat az eleséses rohamok a kiinduláshoz képest bekövetkezett százalékos csökkenésének elsődleges végpontját, azon beteg arányának legfontosabb másodlagos eredményességi mutatóit, akiknél az eleséses rohamok gyakorisága legalább 50%-kal csökkent, továbbá az alcsoporti elemzések eredményeit összegzi ezekhez az eredményességi mutatókhoz az egyidejűleg klobazámmal kezelt betegekénél.

4. táblázat: Az LGS-vizsgálatok elsődleges és a kezelésre $\geq 50\%$ -ban reagáló betegek legfontosabb másodlagos eredményességi mutatói, továbbá annak alcsoporti elemzése

		Összesen	N	Klobazámmal kezelés alcsoport	N
ELESÉSES ROHAMOK SZÁMA 28 NAPONKÉNT					
Kiindulási értékhez viszonyított százalékos csökkenés^a					
GWPCARE3	Placebo	17,2%	76	22,7%	37
	10 mg/ttkg/nap	37,2%	73	45,6%	37
	20 mg/ttkg/nap	41,9%	76	64,3%	36
GWPCARE4	Placebo	21,8%	85	30,7%	42
	20 mg/ttkg/nap	43,9%	86	62,4%	42
Különbség, illetve százalékos csökkenés a placebóhoz képest (95%-os CI), p-érték^b					
GWPCARE3	10 mg/ttkg/nap	19,2 (7,7; 31,2) p = 0,0016		29,6% (2,4%; 49,2%) p=0,0355 ^c	
	20 mg/ttkg/nap	21,6 (6,7; 34,8) p = 0,0047		53,8% (35,7%; 66,8%) p < 0,0001 ^c	
GWPCARE4	20 mg/ttkg/nap	17,2 (4,1; 30,3) p = 0,0135		45,7% (27,0%; 59,6%) p < 0,0001 ^c	
ELESÉSES ROHAMOK SZÁMÁNAK $\geq 50\%$-OS CSÖKKENÉSE (REAGÁLÓ BETEGEKRE VONATKOZÓ ELEMZÉS)					
$\geq 50\%$-ban reagáló betegek százalékos aránya, p-érték^d					
GWPCARE3	Placebo	14,5%	76	21,6%	37
	10 mg/ttkg/nap	35,6% p = 0,0030	73	40,5% p = 0,0584 ^c	37
	20 mg/ttkg/nap	39,5% p = 0,0006	76	55,6% p = 0,0021 ^c	36
GWPCARE4	Placebo	23,5%	85	28,6%	42
	20 mg/ttkg/nap	44,2% p = 0,0043	86	54,8% p = 0,0140 ^c	42

CI = 95%-os konfidenciaintervallum

^a Az összpopulációra vonatkozó adatok a kiindulási értékhez képesti medián százalékos csökkenésként vannak feltüntetve. Az egyidejűleg klobazámmal is kezelt alcsoport adatai a kiindulási értékhez képesti medián százalékos csökkenésként vannak feltüntetve és egy negatív binomiális regressziós elemzés alapján lettek megbecsülve.

^b Az összpopulációra vonatkozó adatok egy Wilcoxon-féle előjeles rangpróba alapján becsült mediánként és p-értékként vannak megadva. Az egyidejűleg klobazámmal is kezelt alcsoport adatai negatív binomiális regressziós elemzés alapján lettek megbecsülve.

^c Névleges p-érték.

^d Az átlagos p-érték egy Cochran–Mantel–Haenszel-próba alapján került kiszámításra; a névleges p-értékek a klobazámmal kezelt betegek alcsoportjára vonatkozóan logisztikus regressziós analízissel lettek kiszámítva.

További másodlagos eredményességi mutatók az egyidejűleg klobazámmal kezelt betegek alcsoportjában

A kannabidiolt összefüggésbe hozták azon vizsgálati alanyok számának növekedésével, akik az eleséses rohamok gyakoriságának 75%-os vagy annál nagyobb csökkenését tapasztalták az egyes vizsgálatok kezelési időszakaiban (11% a napi 10 mg/ttkg kannabidiol, 31-36% a napi 20 mg/ttkg kannabidiol, 3-7% a placebo esetében).

A kannabidiolt kapó betegek a vizsgálatok mindegyikében a rohamok összes számában nagyobb medián százalékos csökkenést tapasztalt a placebohoz képest (53% napi 10 mg/ttkg, 64-66% napi 20 mg/ttkg dózis, 25% mindegyik placebocsoport esetében; $p = 0,0025$ mindegyik napi 10 mg/ttkg és $p < 0,0001$ a napi 20 mg/ttkg dózist kapó csoport esetében a placebóval összevetve).

Az általános állapot nagyobb mértékű javulásáról, amelyet a legutolsó vizit alkalmával a Global Impression of Change, azaz a változás globális klinikai megítélésének pontszámai alapján értékelték, számoltak be a gondozást végző orvosok és a betegek a kannabidiol mindkét dózisa esetében (76% a napi 10 mg/ttkg, 80% mindegyik napi 20 mg/ttkg dózist kapó csoport, 31-46% a placebo esetében; $p = 0,0005$ a napi 10 mg/ttkg és $p < 0,0001$, illetve 0,0003 a napi 20 mg/ttkg esetében a placebóval összevetve).

A placebóval összehasonlítva a kannabidiolt a kezelési időszakban mindegyik vizsgálatban összefüggésbe hozták az eleséses rohamoktól mentes napok számának növekedésével; ami 28 naponként 3,3 nap (10 mg/ttkg/nap) és 5,5-7,6 nap (20 mg/ttkg/nap) felelt meg.

Kiegészítő terápia Dravet-szindrómában szenvedő betegeknél

A kannabidiol a Dravet-szindrómához (DS) társuló rohamok kiegészítő kezelésében való hatásosságát két randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportokon végzett vizsgálat során (GWPCARE2 és GWPCARE1) értékelték ki. Mindegyik vizsgálat egy 4 hetes bevezető szakaszból, egy 2 hetes titrálási szakaszból és egy 12 hetes fenntartó szakaszból állt. A vizsgálati populáció átlagos életkora 9 év volt, és 94%-uk szedett egyidejűleg 2 vagy több cAED-t a vizsgálat ideje alatt. A leggyakrabban egyidejűleg alkalmazott antiepileptikumok (a betegek > 25%-ánál) a két vizsgálatban a valproát, a klobazám, a stiripentol és a levetiracetám voltak. A betegek hozzávetőlegesen 65%-a szedett egyidejűleg klobazámot. A klobazámot nem szedő betegek többsége korábban szedett klobazámot, majd azt követően véglegesen felfüggesztette a klobazám-kezelést.

Az elsődleges végpont a görcsrohamok gyakoriságának a kiinduló értékhez viszonyított, a kezelés időtartama alatti megváltozása (az 1. naptól az értékelhető időszak végéig) (GWPCARE2), illetve a kannabidiol-csoportokban a kezelési időszak 28 napja (GWPCARE1) alatt előforduló görcsrohamok százalékanak a placebocsoportéhoz viszonyított változása volt. A görcsrohamokat atónusos, tónusos, klónusos és tónusos-klónusos görcsként határozták meg. A GWPCARE2 vizsgálatban a legfontosabb másodlagos végpontok a következők voltak: azon betegek aránya, akiknél a görcsrohamok gyakorisága legalább 50%-kal csökkent, a görcsök összgyakoriságának változása, valamint a változásnak a szakorvos által az utolsó vizit alkalmával történt globális megítélése. A GWPCARE1 legfontosabb másodlagos végpontja a görcsrohamok gyakoriságában legalább 50%-os csökkenést mutató betegek aránya volt.

Alcsoporti elemzéseket végeztek több tényező alapján, beleértve a cAED-ket is. Az alcsoporti elemzések eredménye a klobazámmal kezelt betegek esetében a klobazámmal nem kezelt betegekkel összevetve, azt jelezte, hogy a klobazámot nem szedő betegeknél fennáll egy maradvány statisztikai bizonytalanság a kannabidiol-kezelés hatásosságát illetően. Ebben a populációban a hatásosságot nem állapították meg.

Az 5. táblázat a görcsrohamok a kiinduláshoz képest bekövetkezett százalékos csökkenésének elsődleges végpontját összegzi, és azon beteg arányának legfontosabb másodlagos eredményességi mutatóit, akiknél az eleséses rohamok gyakorisága legalább 50%-kal csökkent, továbbá az alcsoporti elemzések eredményeit összegzi, ezekhez az eredményességi mutatókhoz, az egyidejűleg klobazámmal kezelt betegeknél.

5. táblázat: Elsődleges és a kezelésre $\geq 50\%$ -ban reagáló betegek legfontosabb másodlagos eredményességi mutatói, valamint az alcsoporthoz tartozók elemzések a DS-vizsgálatokban

		Összesen	N	Klobazámot kapó alcsoporthoz	N
28 NAPONKÉNTI GÖRCSROHAMOK SZÁMA					
Kiindulási értékhez viszonyított százalékos csökkenés^a					
GWPCARE2	Placebo	26,9%	65	37,6%	41
	10 mg/ttkg/nap	48,7%	66	60,9%	45
	20 mg/ttkg/nap	45,7%	67	56,8%	40
GWPCARE1	Placebo	13,3%	59	18,9%	38
	20 mg/ttkg/nap	38,9%	61	53,6%	40
Különbség, illetve százalékos csökkenés a placebóhoz képest (95%-os CI), p-érték^b					
GWPCARE2	10 mg/ttkg/nap	29,8% (8,4%, 46,2%) p = 0,0095		37,4% (13,9%, 54,5%) p = 0,0042 ^c	
	20 mg/ttkg/nap	25,7% (2,9%, 43,2%) p = 0,0299		30,8% (3,6%, 50,4%) p = 0,0297 ^c	
GWPCARE1	20 mg/ttkg/nap	22,8 (5,4, 41,1) p = 0,0123		42,8% (17,4%, 60,4%) p = 0,0032 ^c	
ELESÉSES ROHAMOK SZÁMÁNAK $\geq 50\%$-OS CSÖKKENÉSE (REAGÁLÓ BETEGEKRE VONATKOZÓ ELEMZÉS)					
$\geq 50\%$-ban reagáló betegek százalékos aránya, p-érték^d					
GWPCARE2	Placebo	26,2%	65	36,6%	41
	10 mg/ttkg/nap	43,9% p = 0,0332	66	55,6% p = 0,0623 ^c	45
	20 mg/ttkg/nap	49,3% p = 0,0069	67	62,5% p = 0,0130 ^c	40
GWPCARE1	Placebo	27,1%	59	23,7%	38
	20 mg/ttkg/nap	42,6% p = 0,0784	61	47,5% p = 0,0382 ^c	40

CI = 95%-os konfidenciaintervallum

^a A GWPCARE1 vizsgálat esetében az összpoblációra vonatkozó adatok a kiindulási értékhez képesti medián százalékos csökkenésként vannak feltüntetve. A GWPCARE2 vizsgálat egyidejűleg klobazámmal is kezelt alcsoporthoz tartozók adatai a kiindulási értékhez képesti medián százalékos csökkenésként vannak feltüntetve és egy negatív binomiális regressziós elemzés alapján lettek megbecsülve.

^b A GWPCARE1 vizsgálat esetében az összpoblációra vonatkozó adatok egy Wilcoxon-féle előjeles rangpróba alapján becsült mediánként és p-értékként vannak megadva. A GWPCARE2 vizsgálat egyidejűleg klobazámmal is kezelt alcsoporthoz tartozók adatai negatív binomiális regressziós elemzés alapján lettek megbecsülve.

^c Névleges p-érték.

^d Az átlagos p-érték egy Cochran–Mantel–Haenszel-próba alapján került kiszámításra; a névleges p-értékek a klobazámmal kezelt betegekhez logisztikus regressziós analízissel lettek kiszámítva.

További másodlagos eredményességi mutatók az egyidejűleg klobazámmal kezelt betegek alcsoporthoz tartozókban

A kannabidiolt összefüggésbe hozták azon vizsgálati alanyok számának növekedésével, akik a görcsrohamok gyakoriságának 75%-os vagy annál nagyobb csökkenését tapasztalták az egyes vizsgálatok kezelési időszakaiban (36% a napi 10 mg/ttkg kannabidiol-dózist kapó csoport, 25% mindegyik napi 20 mg/ttkg kannabidiolt kapó csoport, 10-13% a placebo esetében).

A kannabidiolt kapó betegek a vizsgálatok mindegyikében a rohamok összes számában nagyobb medián százalékos csökkenést tapasztaltak a placebóhoz képest (66% napi 10 mg/ttkg, 54-58% napi

20 mg/ttkg, 27–41% a placebo esetében; $p = 0,0003$ napi 10 mg/ttkg és $p = 0,0341$, illetve $0,0211$ a napi 20 mg/ttkg esetében a placebohoz képest).

Az általános állapot nagyobb mértékű javulásáról, amelyet a legutolsó vizit alkalmával a Global Impression of Change, azaz a változás globális klinikai megítélése pontszámai alapján értékelték, számoltak be a gondozást végző orvosok és a betegek a kannabidiol mindkét dózisa esetében (73% a napi 10 mg/ttkg, 62–77% a napi 20 mg/ttkg, 30–41% a placebo esetében; $p = 0,0009$ a napi 10 mg/ttkg és $p = 0,0018$, illetve $0,0136$ a napi 20 mg/ttkg esetében a placebóval összevetve).

A placebóval összehasonlítva a kannabidiolt a kezelés ideje alatt mindegyik vizsgálatban összefüggésbe hozták a görcsrohammentes napok számának megemelkedésével; ami 28 naponként 2,7 napnak (10 mg/ttkg/nap), illetve 28 naponként 1,3–2,2 napnak (20 mg/ttkg/nap) felelt meg.

Felnőttek

A DS-populáció a GWPCARE2 és a GWPCARE1 vizsgálatokban többnyire gyermekekből és serdülőkből állt, mindössze 5 felnőtt beteggel, akik 18 évesek voltak (1,6%), ezért a felnőtt DS-populációból származó hatásossági és biztonságossági adatok korlátozottak.

Dózis–válasz-összefüggés

Mivel a 10 mg/ttkg napi dózis és a 20 mg/ttkg napi dózisok között nem volt egységes dózis–válasz-összefüggés az LGS- és a DS-vizsgálatokban, a kannabidiolt először a napi 10 mg/ttkg ajánlott fenntartó dózissal kell titrálni (lásd 4.2 pont). Az egyes betegek titrálásakor az előny-kockázat viszony alapján meg kell fontolni a 20 mg/ttkg maximális napi dózist (lásd 4.2 pont).

Nyílt elrendezésű vizsgálatokban kapott adatok

Mindkét randomizált LGS-vizsgálatból a vizsgálatot befejező betegek 99,5%-át ($n = 366$) bevonták a hosszú távú, nyíltelrendezésű, kiterjesztett (OLE) vizsgálatba (GWPCARE5). A 37–48 hétig egyidejűleg klobazámmal is kezelt LGS-betegek alcsoportjában ($n = 168$) az eleséses rohamok gyakoriságának a kiindulási értékhez viszonyított százalékos csökkenése 71% volt az 1–12. héten ($n = 168$), ami a 37–48. héten is ezen a szinten volt az eleséses rohamok gyakoriságának a kiindulási értékhez viszonyított 62% százalékos csökkenésével.

Mindkét randomizált DS-vizsgálatból a vizsgálatot befejező betegek 97,7%-át ($n = 315$) bevonták a GWPCARE5-vizsgálatba. A 37–48 hétig egyidejűleg klobazámmal is kezelt DS-betegek alcsoportjában ($n = 148$) a görcsrohamok gyakoriságának a kiindulási értékhez viszonyított százalékos csökkenése 64% volt az 1–12. héten ($n = 148$), ami a 37–48. héten is ezen a szinten volt a görcsrohamok gyakoriságának a kiindulási értékhez viszonyított 58% százalékos csökkenésével.

Kiegészítő terápia tuberous sclerosis complexben (TSC) szenvedő betegeknél

A TSC-vel összefüggő görcsrohamok kiegészítő terápiájaként alkalmazott kannabidiol (25 és 50 mg/ttkg/nap) hatékonyságát egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportokon végzett (GWPCARE6) vizsgálat során értékelték. A vizsgálat egy 4 hetes bevezető periódusból, egy 4 hetes titrálási periódusból és egy 12 hetes fenntartó periódusból állt (16 hetes kezelési és elsődleges értékelési periódus).

A vizsgálati populáció átlagéletkora 14 év volt, egy beteg kivételével mindegyik beteg egyidejűleg egy vagy több AED-t (cAED-t) is szedett a vizsgálat során. Az egyidejűleg leggyakrabban alkalmazott cAED (a betegek több, mint 25%-ánál) a valproát (45%), a vigabatrin (33%), a levetiracetám (29%) és a klobazám (27%) volt.

Az elsődleges végpont a TSC-vel összefüggő görcsrohamok számának megváltozása volt a kezelési periódusban (fenntartó és titrálási periódus) a kannabidiol-csoport bevezető periódusához és a placebohoz képest. A TSC-vel összefüggő görcsrohamokat tudatvesztés vagy tudatzavar nélküli fokális motoros görcsrohamként; tudatvesztéssel vagy tudatzavarral járó fokális görcsrohamként; bilaterális generalizált görcsrohammá és generalizált görcsrohammá (tónusos–klónusos, tónusos, klónusos vagy atónusos görcsrohamokká) progrediáló fokális görcsrohamként határozták meg.

A legfontosabb másodlagos végpont a következő volt: a TSC-vel összefüggő rohamok gyakoriságának legalább 50%-os csökkenését mutató betegek aránya, változás a vizsgálati alany/vizsgáló orvos általi globális klinikai megítélésben az utolsó vizsgálatkor, és a görcsrohamok összgyakoriságának százalékos arányában bekövetkezett változás a bevezető periódushoz képest.

A kannabidiol napi 50 mg/ttkg-os dózisaról bebizonyosodott, hogy ugyanolyan mértékben csökkenti a görcsrohamok gyakoriságát, mint a napi 25 mg/ttkg. Azonban ez a dózis a mellékhatások gyakoriságának megemelkedésével járt együtt a napi 25 mg/ttkg-os dózishoz képest, ezért a javasolt maximális dózis a napi 25 mg/ttkg.

A 6. táblázat a TSC-vel összefüggő görcsrohamok a bevezető periódushoz képest – elsődleges végpontként – bekövetkezett százalékos csökkenését, és a TSC-vel összefüggő görcsrohamok gyakoriságának – legfontosabb másodlagos eredményességi mutatóként szolgáló – legalább 50%-os csökkenését mutató betegek arányát összegzi a napi 25 mg/ttkg-os javasolt maximális dózis esetén.

6. táblázat: Elsődleges végpontok és a legalább 50%-os reszponderek másodlagos eredményességi mutatói a TSC-vizsgálatban (teljes betegpopuláció)

	GWPCARE6 vizsgálat	
	Kannabidiol 25 mg/ttkg/nap (n = 75)	Placebo (n = 76)
<i>Elsődleges végpont – A TSC-vel összefüggő görcsrohamok gyakoriságának százalékos csökkenése^a</i>		
<i>TSC-vel összefüggő görcsrohamok %-os csökkenés a kiindulási értékhez képest</i>	48,6%	26,5%
<i>Százalékos csökkenés a placebohoz képest</i>		
95% CI	30,1%	
P-érték	13,9%, 43,3%	
	0,0009	
<i>Legfontosabb másodlagos végpont - ≥ 50%-os CSÖKKENÉS a TSC-vel összefüggő görcsrohamokban (KEZELÉSRE REAGÁLÓ BETEGEKRE VONATKOZÓ ELEMZÉS)</i>		
≥ 50%-os csökkenést mutató betegek százalékos aránya	36%	22,4%
P-value ^b	0,0692	

CI = 95% konfidenciaintervallum.

^a A GWPCARE6 vizsgálat eredményeit a kiindulási értéktől való százalékos csökkenésként mutatjuk be, egy negatív binomiális regresszióanalízis alapján megbecsülve.

^b Az átlagos p-érték a Cochran–Mantel–Haenszel-teszt alapján lett kiszámítva.

Alcsoport-elemzések klobazám-kezeléssel vagy klobazám-kezelés nélkül

A GWPCARE6 vizsgálatban a TSC-ben szenvedő betegek 22,7%-a a napi 25 mg/ttkg-ot kapó csoportban, és 32,9% a placebo csoportban egyidejűleg klobazámot is szedett. A klobazám használat szerinti alcsoport-elemzés eredménye a klobazám jelenlétében a kannabidiol antikonvulzáns hatásának összeadódását mutatta.

Az egyidejűleg klobazámmal kezelt betegek alcsoportjában, akik napi 25 mg/ttkg dózisban kapták a kannabidiolt, egy negatív binomiális regresszióanalízis alapján a kiinduláshoz képest 61,1%-os csökkenést észleltek a TSC-vel összefüggő görcsrohamok gyakoriságában, a placebo csoportban

tapasztalt 27,1%-os csökkenéshez képest. A placebohoz képest a kannabidiol a TSC-vel összefüggő görcsrohamok (95% CI: 20,0%, 64,4%) 46,6%-os (névleges $p = 0,0025$) csökkenésével járt.

Az egyidejűleg klobazámmal nem kezelt betegek al csoportjában, a napi 25 mg/ttkg kannabidiolt kapó betegek a kiinduláshoz képest 44,4%-os csökkenést tapasztaltak a TSC-vel összefüggő görcsrohamok gyakoriságában a placebo csoport 26,2%-os csökkenésével szemben egy negatív binomiális regresszióanalízis alapján. A placeboval összehasonlítva a kannabidiol a TSC-vel összefüggő görcsrohamok (95% CI: 3,7%, 41,1%) 24,7%-os (névleges $p = 0,0242$) csökkenésével járt.

További másodlagos eredményességi mutatók 25 mg/ttkg napi kannabidiol-dózis esetén (teljes betegpopuláció)

A kannabidiol a kezelés időtartama alatt a TSC-vel összefüggő görcsrohamok gyakoriságának 75%-os vagy annál nagyobb mértékű csökkenését tapasztaló betegek százalékos arányának (16,0%) növekedésével járt a placebo csoporthoz képest (0%).

A kannabidiolt kapó betegek az összes görcsroham nagyobb mértékű százalékos csökkenését (48,1%) tapasztalták a placebohoz (26,9%) képest.

A gondozást végző orvosok és a betegek az utolsó vizsgálatkor közölték a Global Impression of Change, azaz a változás globális klinikai megítélésének pontszámait. A kannabidiol csoportban a betegek 68,6%-a, míg a placebo csoportban a betegek 39,5%-a tapasztalt javulást.

A placeboval összevetve, a kannabidiolt összefüggésbe hozták a TSC-vel kapcsolatos görcsrohamoktól mentes napok számának megemelkedésével a kezelési periódusban, ami 28 naponta 2,82 nap volt.

A TSC-vel összefüggő csecsemőkori/epilepsziás görcsök esetében a kannabidiol hatásosságáról nem végeztek teljes körű értékelést.

Nyílt elrendezésű vizsgálatokban kapott adatok

A 201 betegből, akik befejezték a GWPCARE6 vizsgálatot, a betegek 99,0%-át (199 beteget) vontak be az OLE vizsgálatba. Az OLE vizsgálatban a TSC-vel összefüggő görcsrohamok gyakorisága a kiinduláshoz viszonyítva átlagosan 61%-kal csökkent az 1–12. ($n = 199$) héten, amely a 37–48- héten is megmaradt, a TSC-vel összefüggő görcsrohamok gyakoriságának a kiinduláshoz viszonyított átlagos 68%-os csökkenésével.

Abúzus

Egy humán abúzuspotenciál vizsgálatban a kannabidiol akut adása nem függő felnőtt rekreációs kábítószer-használóknál terápiás és szupraterápiás dózisban csekély pozitív szubjektív válaszreakciókat, illetve mutatókat eredményezett, mint a Gyógyszer iránti kötődés és a Gyógyszer újbóli használata. A dronabinollal (szintetikus THC) és az alprazolámmal összehasonlítva a kannabidiol abúzuspotenciálja alacsony.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén eltekint az egy vagy több al csoport vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől, ami a DS-hez, az LGS-hez és a TSC-hez társuló rohamok kannabidiollal történő kezelését illeti. (Lásd a 4.2 pontban leírt gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információkat.)

A TSC-ben szenvedő betegeknél elvégzett GWPCARE6 vizsgálatba 8, 1 és 2 év közötti gyermeket vontak be mindegyik kezelési csoportba. Bár a rendelkezésre álló adatok mennyisége korlátozott, a kezelés megfigyelt hatása és tolerálhatósága hasonló volt a 2 éves vagy annál idősebb betegeknél

megfigyeltekkel, azonban a hatásosságot, a biztonságosságot és a farmakokinetikát 2 év alatti gyermekeknél nem állapították meg (lásd 4.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A kannabidiol gyorsan megjelenik a plazmában, egyensúlyi állapotban a maximális plazmakoncentrációt 2,5–5 óra alatt ér el.

Az egyensúlyi plazmakoncentrációkat a gyógyszert naponta kétszer beadva 2-4 nap alatt érték el az adagolás előtti (C_{trough}) koncentrációk alapján. Az egyensúly gyors elérése a gyógyszer többfázisú eliminációs profiljával függ össze, amelyben a terminális elimináció mindössze a gyógyszer-clearance töredékét teszi ki.

Az egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálatokban a kannabidiol (750 vagy 1500 mg) egyidejű alkalmazása magas zsír- vagy kalóriatartalmú ételekkel megemelte a felszívódás arányát és mértékét (a C_{max} -érték 5-szörösére, az AUC-érték 4-szeresére emelkedett), és az egészséges önkéntesek éhgyomri állapotával összehasonlítva csökkentette az expozíció teljes variabilitását. Bár a hatás enyhén kisebb az alacsony zsír- vagy kalóriatartalmú ételek esetében, az expozíció emelkedése továbbra is szembeutó (a C_{max} -érték esetében 4-szeres, az AUC-érték esetében 3-szoros). Ezenkívül a kannabidiol tehéntejjel való bevétel a C_{max} -érték esetében hozzávetőlegesen 3-szorosára, az AUC-érték esetében pedig a 2,5-szeresére növelte az expozíciót. A kannabidiol alkohollal együtt való bevétel szintén növelte a kannabidiol expozíciót, ami az AUC-érték esetében 63%-os emelkedést jelentett.

A randomizált kontrollos vizsgálatokban a kannabidiol dózisének időzítését nem korlátozták az étkezésekre. A betegeknél a magas zsírtartalmú ételek (háromszorosára) növelték a kannabidiol biohasznosulását. Ez az emelkedés mérsékelt volt, ahol a pandriális állapotot nem ismerték teljes mértékben, pl. a relatív biohasznosulás 2,2-szerese.

A kannabidiol biohasznosulási variabilitásának csökkentése érdekében az egyes betegeknél a kannabidiol étkezéshez viszonyított bevételén nem szabad változtatni, a ketogén diétát is ideértve (magas zsírtartalmú étel), azaz az Epidyolex-et következetesen vagy étkezés kor, vagy étkezéstől függetlenül kell bevenni. Ha étellel veszik be, amennyiben lehetséges, hasonló összetételű ételt kell választani.

Eloszlás

In vitro a kannabidiol és annak I. fázisú metabolitjainak > 94%-a kötődött plazmafehérjéhez, inkább a humán szérum albuminhoz kötődve.

Orális beadást követően a látszólagos eloszlási térfogat egészséges önkénteseknél 20,963 l és 42,849 l között volt, és meghaladta a test teljes víztartalmát, ami a kannabidiol nagymértékű eloszlására utal.

Biotranszformáció és elimináció

A kannabidiol felezési ideje plazmában 56–61 óra volt napi két dózis, 7 napon keresztül, egészséges önkénteseknek történt beadását követően.

Metabolizáció

A kannabidiolt a CYP450-enzimek és az UGT-enzimek által a máj jelentős mértékben metabolizálja. A kannabidiol I. fázisú metabolizációs folyamatáért felelős legfontosabb CYP450-izoenzimek a CYP2C19 és a CYP3A4. A kannabidiol II. fázisú konjugációs folyamatáért felelős legfontosabb UGT izoenzimek az UGT1A7, az UGT1A9 és az UGT2B7.

Az egészséges alanyokon végzett vizsgálatok bebizonyították, hogy a gyors metabolizálókkal összehasonlítva nincs lényeges különbség a kannabidiol-plazmaexpozícióban a CYP2C19-intermedierek és az ultragyors metabolizáló között.

A standard *in vitro* vizsgálatokban azonosított I. fázisú metabolitok a 7-COOH-CBD, a 7-OH-CBD és a 6-OH-CBD (egy minor keringő metabolit) voltak.

A kannabidiol többszöri beadása után az AUC-érték alapján a 7-OH-CBD (a roham egy preklinikai modelljében aktív) metabolit a humán plazmában alacsonyabb koncentrációban kering, mint a kannabidiol anyavegyület (a CBD-expozíció ~ 40%-a).

Kiválasztás

A kannabidiol plazma-clearance egy egyszeri 1500 mg-os kannabidiol dózist követően hozzávetőlegesen 1111 l/óra. A kannabidiol elsősorban a májban és a bélben zajló metabolizmus útján ürül ki, majd a széklettel választódik ki, ezzel szemben az anyavegyület a vese útján történő kiürülése kevésbé jelentős.

A kannabidiol nem lép kölcsönhatásba a legfőbb vese- és májtranszporterekkel oly módon, hogy az lényeges gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásokat okozna.

Linearitás

A kannabidiol C_{max} - és AUC-értékei közel dózisarányosak a (10–25 mg/ttkg/nap) terápiás dózistartományban. Egyszeri dózisok beadását követően az expozíció a 750–6000 mg-os tartományban a dózisarányosságnál enyhén kisebb mértékben nőtt, jelezvén, hogy a kannabidiol felszívódása telítődhet. TSC-ben szenvedő betegeknek többszörös dózisban beadva megállapítható volt, hogy 25 mg/ttkg/napnál nagyobb dózisok esetén felszívódása telíthető.

Farmakokinetika különleges betegcsoportoknál

Az életkor, testsúly, nem és rassz hatása

A populációs farmakokinetikai elemzések bebizonyították, hogy az életkor, a testsúly, a nem és a rassz klinikailag nem befolyásolja lényegesen a kannabidiol-expozíciót.

Idősek

A kannabidiol farmakokinetikáját > 74 éves vizsgálati alanyoknál nem vizsgálták.

Gyermekek

A kannabidiol farmakokinetikáját < 2 éves gyermekeknél nem vizsgálták.

Kis létszámú, < 2 éves, kezelésre nem reagáló epilepsziában (beleértve a TSC-t, LGS-t és DS-t) szenvedő beteg kapott kannabidiolt klinikai vizsgálatokban és egy kiterjesztett gyógyszerhozzáférést segítő programban.

Vesekárosodás

Nem figyeltek meg a kannabidiol C_{max} -, illetve AUC-értékére gyakorolt hatást egyszeri, 200 mg-os kannabidiol dózist követően enyhe, közepesen súlyos, illetve súlyos vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál, a normál vesefunkciójú betegekkel szemben. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeket nem vizsgálták.

Májkárosodás

Nem volt megfigyelhető a kannabidiol-vagy metabolitexpozíciók hatása egyszeri, 200 mg-os kannabidiol dózis beadását követően enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél.

A közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál magasabb kannabidiol-plazmakoncentráció volt megfigyelhető (hozzávetőlegesen 2,5–5,2-szer magasabb AUC-érték a normál májfunkciójú egészséges vizsgálati alanyokhoz képest). A kannabidiol fokozott elővigyázatossággal alkalmazandó közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. A közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél alacsony kezdő dózis javasolt. A dózis beállítását a 4.2 pontban leírtak szerint kell elvégezni.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

LGS-ben

LGS-ben szenvedő betegeknél, a populációs farmakokinetikai farmakodinámiás (PK/DK) modellezés expozíciós hatás összefüggést jelzett az eleséssel rohamok gyakoriságának $\geq 50\%$ -os csökkenése elérési valószínűségét illetően a vizsgált kannabidiol dózistartományban (0 [placebo], napi 10 és 20 mg/ttkg). Jelentős pozitív korreláció volt megfigyelhető a kannabidiol származtatott AUC-értéke és a $\geq 50\%$ -os terápiás válasz lehetősége között. A terápiás válaszarány elemzése a kannabidiol (7-OH-CBD) aktív metabolitja expozíció-válasz viszonyában is korrelációt jelzett. A PK/DK-elemzés arra is rámutatott, hogy a szisztémás kannabidiol-expozíció összefüggésbe hozható volt egyes mellékhatásokkal, nevezetesen a GPT-szint emelkedésével, a GOT-szint emelkedésével, a hasmenéssel, a fáradtsággal, a GGT-szint emelkedésével, az étvágytalansággal, a kiütéssel és az álmosággal (lásd 4.8 pont). A klobazám (egy külön elemzésben) a legfontosabb kovariáns volt, amely a GGT-szint emelkedéséhez, az étvágytalanság csökkenéséhez és az álmoság gyakoribbá válásához vezetett.

TSC-ben

TSC-ben szenvedő betegeknél a hatásossági végpontok alapján nincs kitétségi reakció viszony, mivel az értékelt dózisosok a kitétségi reakció viszony csúcán vannak. Ennek ellenére kitétségi reakció viszonyt állapítottak meg az 7-OH-CBD metabolit esetében az AST megemelkedésével kapcsolatban. Egyéb PK/PD összefüggést a biztonságossági végpontokkal kapcsolatban nem azonosítottak a CBD vagy annak metabolitjai esetében.

Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatok

Gyógyszerkölsönhatások in vitro értékelése

A kannabidiol a CYP3A4, a CYP2C19, az UGT1A7, az UGT1A9 és az UGT2B7 szubsztrátja. Az *in vitro* adatokból arra lehet következtetni, hogy a kannabidiol klinikailag releváns koncentrációban a CYP1A2-, a CYP2B6-, a CYP2C8-, a CYP2C9-, a CYP2C19-, az UGT1A9-, illetve az UGT2B7-aktivitás inhibitora. A 7-karboxi-kannabidiol (7-COOH-CBD) metabolit *in vitro* és klinikailag releváns koncentrációban az UGT1A1-, az UGT1A4- és az UGT1A6-mediált aktivitás inhibitora.

A kannabidiol *in vitro* klinikailag releváns koncentrációban CYP1A2-, illetve CYP2B6-mRNS-expressziót vált ki. Egy koffeinnel végzett *in vivo* vizsgálat arra a megállapításra jutott, hogy a kannabidiol *in vivo* nem indukálta a CYP1A2-t.

A kannabidiol és a 7-OH-CBD metabolit nem lép kölcsönhatásba a fő vese és máj uptake transzporterekkel, és ezért valószínűleg nem eredményez lényeges gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásokat: OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 és OATP1B3. A kannabidiol nem szubsztrátja és nem inhibitora az OATP1A2 és az OATP2B1 agyi uptake transzportereknek. *In vitro* a kannabidiol és a 7-OH-CBD nem szubsztrátjai a P-gp/MDR1, BCRP, illetve BSEP efflux transzporterek inhibitorainak. Az everolimusz *in vivo* adatai azt mutatják, hogy a kannabidiol képes befolyásolni a P-gp szubsztrát P-gp-mediált kiáramlását a vékonybélben (lásd 4.5 pont), azonban a kannabidiol nem gátolta vagy indukálta a CYP3A4-t egy *in vivo* midazolam-vizsgálat alapján. A 7-COOH-CBD metabolit egy P-gp/MDR1-szubsztrát, és BCRP-, OATP1B3-, illetve OAT3-gátló hatása van.

Gyógyszerkölsönhatások in vivo értékelése

Antiepileptikumokkal végzett gyógyszerkölsönhatási vizsgálatok

A kannabidiol (750 mg naponta kétszer egészséges önkénteseknél, illetve napi 20 mg/ttkg betegeknél) és más antiepileptikumok lehetséges kölcsönhatását vizsgálták gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatás vizsgálatokban egészséges önkéntesek és betegek bevonásával, valamint a plazma gyógyszerkoncentrációk placebokontrollos vizsgálatának populációs farmakokinetikai analízisében LGS-ben szenvedő betegek kezelése során.

A kannabidiol klobazámmal kombinálva a klobazámszinteket nem befolyásolva megnövelte az N-dezmetil-klobazám aktív metabolit expozíciót. Bár a kannabidiol-expozíciót észrevehetően nem befolyásolta a klobazám alkalmazása, egy aktív metabolit, a 7-OH-CBD szintjét ez a kombináció megemelte. Ezért a kannabidiol vagy a klobazám dózismódosítása szükséges lehet.

A kannabidiol együttadása everolimusszal az everolimusz-expozíció fokozódásához vezetett. Ezért az everolimusz dózisének módosítására és terápiás gyógyszer szintjének ellenőrzésére lehet szükség, ha az everolimuszt és a kannabidiolt egyidejűleg alkalmazzák.

A klobazám, az everolimusz és egyéb együtt adott AED-k *in vivo* kölcsönhatásait az alábbi táblázat összegzi.

7. táblázat: Gyógyszerkölcsönhatások a kannabidiol és az egyidejűleg alkalmazott antiepileptikumok között

Egyidejűleg alkalmazott antiepileptikumok	Antiepileptikum hatása az kannabidiolra	kannabidiol hatása az antiepileptikumra
Klobazám	A kannabidiol-szinteket nem befolyásolta. A kölcsönhatás az aktív metabolit, a 7-OH-CBD-expozíció megemelkedését okozta az egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálatokban. ^a	A klobazám-szinteket nem befolyásolta. A kölcsönhatás az N-dezmetil-klobazám metabolitexpozíciót körülbelül 3-szorosára növelte. ^b
Valproát	A CBD-t és annak metabolitjait nem befolyásolta.	A valproinsav-expozíciót és a 2-propil-4-penténsav (4-én-VPA) expozícióját, mely utóbbi egy feltételezett hepatotoxikus metabolit, nem befolyásolta.
Stiripentol	A kannabidiol-szinteket nem befolyásolta. A kölcsönhatás az aktív metabolit, a 7-OH-CBD C_{max} - és AUC-értékeinek (körülbelül 30%-os) csökkenéséhez vezetett azokban a vizsgálatokban, amelyeket egészséges önkéntesek és epilepsziában szenvedő betegek bevonásával végeztek.	A kölcsönhatás a C_{max} -érték körülbelül 28%-os és az AUC-érték körülbelül 55%-os emelkedését eredményezte egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálatban, amelyben a betegeknek a C_{max} -érték 17%-os és az AUC-érték 30%-os emelkedése volt megfigyelhető.
Everolimusz	Az everolimusz kannabidiolra kifejtett hatását nem értékelték.	A kannabidiol (naponta kétszer 12,5 mg/ttkg) együttadása az everolimusszal (5 mg) hozzávetőlegesen 2,5-szeresére növelte az everolimusz-expozíciót az C_{max} és az AUC esetében is egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálatban.

^a átlagosan 47%-os AUC- és 73%-os C_{max} -emelkedés

^b a C_{max} és az AUC alapján

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Mutagenitás és karcinogenitás

Egy egereken végzett karcinogenitási vizsgálatban az Epidyolex (0 [víz], 0 [vehiculum], napi 30, 100, illetve 300 mg/ttkg) 2 éven keresztül orális adása valamennyi vizsgált dózisban megnövelte a jóindulatú hepatocelluláris adenomák előfordulását a hím egereknél, illetve a legmagasabb vizsgált dózisban a nőstény egereknél. A legnagyobb értékelt dózisban a plazmaexpozíciók (AUC) egereknél hozzávetőlegesen 7-szer nagyobbak voltak, mint a várható humán plazmaexpozíció 25 mg/ttkg napi dózis esetén.

A kannabidiol karcinogén tulajdonságait patkányoknál nem vizsgálták.

A genotoxicitási vizsgálatok nem mutattak ki mutagén vagy klasztogén aktivitást.

Reprodukciós toxicitás

Patkányoknál legfeljebb 250 mg/ttkg napi dózisban (ami a maximálisan javasolt humán dózis [napi 25 mg/ttkg] hozzávetőlegesen 34-szeresének felel meg) nem figyeltek meg a hímek, illetve a nőstények termékenységére gyakorolt ártalmas hatásokat.

A nyulakon végzett embrionális/magzati fejlődési (embryo-foetal development, EFD) vizsgálatban a napi 50, 80 és 125 mg/ttkg dózisokat értékelték. A napi 125 mg/ttkg dózisszint az anyai toxicitással összefüggő csökkent magzati testtömeget és nagyobb mértékű strukturális elváltozásokat eredményezett a magzatoknál. Az anyai plazma kannabidiol-expozíciók a megfigyelhető káros hatást nem okozó szinten (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) az embrionális/magzati fejlődési toxicitást illetően nyulaknál kevesebbszer fordultak elő, mint embereknél napi 25 mg/ttkg dózis beadása esetén.

Patkányoknál az EFD-vizsgálatban a 75, 150, illetve 250 mg/ttkg-os dózisokat értékelték. Magas dózisonál embrionális/magzati mortalitást figyeltek meg, az alacsony és közepes dózisonak viszont nem volt a kezeléshez társítható, beágyazódás utáni veszteséget okozó hatása. A NOAEL szintet az embernél alkalmazott napi 25 mg/ttkg-os dózissal való feltételezett expozíciónál körülbelül 9-szer nagyobb anyai plazmaexpozíciókkal (AUC) hozták összefüggésbe.

Pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatokat végeztek patkányoknál napi 75, 150, illetve 250 mg/ttkg-os dózisban. Növekedésllassulást, a nemi érés elmaradását, viselkedésbeli változásokat (csökkent aktivitást), valamint a hím szaporító szervek fejlődésére (kisméretű herék a felnőtt utódokban) és a fertilitásra gyakorolt káros hatásokat figyeltek meg az ivadékokban napi \geq 150 mg/ttkg dózisoknál. A NOAEL-szintet az embernél alkalmazott napi 25 mg/ttkg-os dózissal való expozíciónál körülbelül 5-ször nagyobb anyai plazmaexpozíciókkal hozták összefüggésbe.

Juvenilis toxicitás

Fiatal patkányoknál a kannabidiol 10 héten keresztül való adása (a 0 vagy 15 mg/ttkg-os szubkután dózisoknak a 4–6. posztnatális napokon történő beadását 0, 100, 150 vagy 250 mg/ttkg-os dózis beadása követte a 7–77. posztnatális napokon) testtömeg-növekedést, hímeknél a szexuális érés elmaradását, neurológiai magatartászavarokat, a csont ásványanyag-sűrűségének emelkedését és a májban hepatocita vakuolizációt okozott. Hatásmentes dózist nem állapítottak meg. A legalacsonyabb, fiatal patkányoknál fejlődési toxicitást okozó dózist (15 mg/ttkg szubkután vagy 100 mg/ttkg orális) a napi 25 mg/ttkg humán dózis körülbelül 8-szorosának megfelelő kannabidiol expozícióval (AUC) hozták összefüggésbe. Egy másik vizsgálatban a kannabidiolt fiatal patkányoknak a 4–21. posztnatális napokon (szubkután injekció formájában) és a 22–50. posztnatális napokon adták (intravénás injekció formájában). Napi 15 mg/ttkg NOAEL-t állapítottak meg.

Abúzus

Az állatokon végzett abúzusvizsgálatok szerint a kannabidiol nem produkál kannabinoidra jellemző, viselkedéssel kapcsolatos terápiás válaszokat, ideértve egy gyógyszer-megkülönböztetési vizsgálatban a delta-9-tetrahydro-kannabinolra (THC) való generalizálást is. A kannabidiol nem váltott ki az állatoknál önadagolást sem, ami arra utal, hogy nem vált ki jutalmazó hatást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

finomított szezámolaj
vízmentes etanol
szukralóz (E955)
eper aroma (beleértve a benzil-alkoholt is)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Az üveg első felbontását követő 12 héten belül felhasználható.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Borostyánsárga üveg (III. típus) gyermekbiztos zárással és garanciazáras csavaros (polipropilén) kupakkal. Az üveg két darab 5 ml-es és két darab 1 ml-es kalibrált adagoló szájfecskendővel (HDPE adagoló dugattyú és polipropilén fecskendő henger), valamint két darab üvegcsatlakozó feltét (LDPE) van egy dobozba csomagolva. Az 5 ml-es fecskendők 0,1 ml-es, az 1 ml-es fecskendők 0,05 ml-es beosztással vannak ellátva.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Szilikonból készült minimum 50 cm és maximum 125 cm hosszú, minimum 5 FR és maximum 12 FR átmérőjű nasogastricus szondák használhatók. A szilikonból készült, legfeljebb 50 cm hosszúságú, legfeljebb 5 FR átmérőjű nasogastricus szondák használata kerülendő. 0,8 és 4 cm közötti hosszal és 12 FR és 24 FR közötti átmérővel rendelkező szilikon gyomorszondák használhatók.

Polivinilkloridból vagy poliuretánból készült szondák nem használhatók.

Alkalmazás után az enterális szondát legalább egyszer át kell öblíteni szobahőmérsékletű vízzel. Amennyiben egynél több gyógyszer beadására kerül sor, a szondát az egyes gyógyszerek beadása előtt át kell öblíteni. A javasolt öblítési térfogat a cső feltöltési térfogatának legalább ötszöröse (minimum 3 ml a legrövidebb/legvékonyabb szondák és maximum 20 ml a leghosszabb/legnagyobb szondák esetében). Az öblítési térfogat módosítására lehet szükség azon pácienseknél, akiknél korlátozni kell a folyadékbevitelt.

Az ENFit[®] csatlakozóval rendelkező enterális szondákhoz az ENFit rendszerrel kompatibilis fecskendők és csatlakozó feltétek használandók. A maximális adagolási pontosság biztosítása érdekében 1 ml térfogatú fecskendőket kell használni a legfeljebb 1 ml-es dózisok esetén.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

GW Pharma (International) B.V.,
Databankweg 26
3821AL Amersfoort,
Hollandia

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1389/001

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. szeptember 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

GW Pharma (International) B.V., Databankweg 26
3821AL Amersfoort, Hollandia

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Epidyolex 100 mg/ml belsőleges oldat
kannabidiol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg kannabidiolt tartalmaz milliliterenként a belsőleges oldat.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Finomított szezámolajat, etanolt és eperaromát tartalmaz (beleértve a benzil-alkoholt is).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges oldat

1 db 100 ml-es üveg

2 db 1 ml-es szájfecskendő üvegcsatlakozó feltéttel

2 db 5 ml-es szájfecskendő üvegcsatlakozó feltéttel

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Oralis alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A fel nem használt mennyiséget 12 héttel az első felbontást követően dobja ki!

Első felbontás időpontja:

____/____/____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

GW Pharma (International) B.V., Databankweg 26
3821AL Amersfoort, Hollandia

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1389/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

epidyolex

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Epidyolex 100 mg/ml belsőleges oldat
kannabidiol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg kannabidiolt tartalmaz milliliterenként a belsőleges oldat.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Finomított szezámolajat, etanolt és eperaromát tartalmaz (beleértve a benzil-alkoholt is).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

100 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Oralis alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

A fel nem használt mennyiséget 12 héttel az első felbontást követően dobja ki!

Első felbontás időpontja:

____/____/____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

GW Pharma (International) B.V., Databankweg 26,
3821AL Amersfoort, Hollandia

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1389/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Epidyolex 100 mg/ml belsőleges oldat kannabidiol

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Epidyolex, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Epidyolex szedése előtt
3. Hogyan kell szednie Önnek vagy a betegnek az Epidyolex-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Epidyolex-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Epidyolex, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Epidyolex kannabidiolt, egy az epilepszia (ami egy rohamokkal járó állapot) kezelésére szolgáló hatóanyagot tartalmaz.

Az Epidyolex-et klobazámmal együtt, vagy klobazámmal és egyéb antiepileptikumokkal együtt alkalmazzák olyan rohamok kezelésére, amelyek két ritka állapotban, a Dravet-szindrómában és a Lennox–Gastaut-szindrómában jelentkeznek. Felnőtteknél, serdülőknél és legalább 2 éves gyermekeknél alkalmazható.

Az Epidyolex-et egyéb antiepileptikumokkal egyidejűleg együtt is alkalmazzák egy genetikai rendellenességben, az ún. tuberosus sclerosis complexben (TSC) előforduló görcsrohamok esetén. Alkalmazható felnőtteknél, serdülőknél és a 2. életévüket betöltött gyermekeknél.

2. Tudnivalók az Epidyolex szedése előtt

Ne szedje az Epidyolex-et

- ha allergiás a kannabidiolra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha kezelőorvosa szerint bizonyos májfunkciós eredményei kórosak.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Epidyolex szedése előtt vagy a kezelés ideje alatt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, amennyiben Önnek:

- májproblémái vannak vagy voltak, mivel kezelőorvosa esetleg változtathat az Epidyolex adagján, illetve dönthet úgy, hogy az Epidyolex nem megfelelő az Ön számára. Kezelőorvosa vérvizsgálatokat végezhet a májfunkció ellenőrzésére mielőtt a gyógyszer szedését elkezdené, továbbá a kezelés ideje alatt, mivel az Epidyolex májproblémákat okozhat. Amennyiben Önnek májfunkciózavara van, a kezelést le kell állítani.

- Ha szokatlan hangulatváltozásokat, illetve megváltozott viselkedést tapasztal, vagy önkárosító, illetve öngyilkos gondolatai támadnak. **Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy keresse fel a legközelebbi kórházat** (lásd 4. pont).
- Ha az Epidyolex álmoságot okozhat. Ne vezessen gépjárművet, kezeljen gépeket és ne vegyen részt olyan tevékenységekben, amelyek figyelmet és finom szabályozást igényelnek, például kerékpározás, amíg meg nem tudja, hogy az Epidyolex milyen hatással van Önre.
- Ha hirtelen abbahagyja az Epidyolex szedését.
- Ha rohamai gyakoribbá válnak, vagy súlyos roham jelentkezik Önnél az Epidyolex szedése során. **Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy keresse fel a legközelebbi kórházat.**
- testsúlycsökkenést tapasztal vagy súlygyarapodása elmarad. Kezelőorvosa figyelemmel fogja kísérni testsúlyát, és eldönti, hogy folytatni kell-e az Epidyolex-kezelést.

Gyermekek és serdülők

Az Epidyolex adása nem javasolt 2 éves kor alatti gyermekek esetében.

Egyéb gyógyszerek és az Epidyolex

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Az Epidyolex együttadása bizonyos gyógyszerekkel mellékhatásokat okozhat, befolyásolhatja az egyéb gyógyszerek, illetve az Epidyolex hatását. Ne kezdje el vagy függessze fel semmilyen gyógyszer szedését anélkül, hogy azt kezelőorvosával vagy gyógyszerészével előzetesen megbeszélne.

Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben a következő gyógyszerek közül bármelyiket szedi, mert esetleg módosítani kell az adagját:

- egyéb epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszerek, mint pl. a karbamazepin, a klobazám, a lamotrigin, a lorazepám, a fenitoin, a stiripentol és a valproát, amelyek a rohamok kezelésére szolgálnak;
- a TSC kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerek, beleértve az everolimuszot és a takrolimuszt is;
- gyomorégés vagy a gyomorsav nyelőcsövön történő visszafolyásának(reflux) kezelésére szolgáló gyógyszerek, mint pl. az omeprazol;
- mitotán (mellékvese-daganatok kezelésére szolgáló gyógyszer);
- morfin vagy diflunizál (fájdalomcsillapítók);
- efavirenz (a HIV/AIDS kezelésére szolgáló gyógyszer);
- teofilin (az asztma kezelésére szolgáló gyógyszer);
- koffein (gyógyszer a légzéstámogatást igénylő csecsemők számára);
- propofol (betegeknél műtéti beavatkozásokhoz alkalmazott érzéstelenítő);
- szimvasztatin, fenofibrát, gemfibrozil, (koleszterin- vagy lipidszint csökkentésére alkalmazott gyógyszerek);
- enzalutamid (prosztatrák kezelésére alkalmazott gyógyszer)
- bupropion (a dohányzás leszokását segítő, illetve a túlsúly kezelésére szolgáló gyógyszer);
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) (enyhe szorongás kezelésére szolgáló növényi gyógyszer);
- bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek, mint pl. a rifampin, a klaritromicin és az eritromicin.

Az Epidyolex egyidejű bevétele étellel

Az Epidyolex-et mindig kezelőorvosa utasításainak megfelelően és következetesen szedje vagy étellel vagy étel nélkül, beleértve a magas zsírtartalmú étrendet (úgy mint a ketogén diétát) is. Ha az Epidyolex-et étellel veszi be, amennyiben lehetséges, mindig azonos típusú ételt válasszon (pl. azonos zsírtartalmút). (Lásd még 3. pont, Hogyan kell szedni az Epidyolex-et?).

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az Epidyolex terhesség alatt nem szedhető kivéve, amennyiben kezelőorvosa úgy ítéli meg, hogy a kezelés előnyei felülmúlják a lehetséges kockázatokat.

Az Epidyolex szedése alatt ne szoptasson, mivel az Epidyolex valószínűleg átjut az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön gépjárművet vezet vagy gépeket kezel, ha gyermeke kerékpározik, vagy egyéb sportokat űz, mivel a gyógyszer szedését követően Önnél vagy gyermekénél álmoság jelentkezhet.

Ne vezessen gépjárművet, ne kezeljen gépeket és ne vegyen részt olyan tevékenységekben, amelyek a figyelmét és finom szabályozást igényelnek, amíg meg nem bizonyosodott róla, hogy ezen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeit a gyógyszer nem befolyásolja.

Az Epidyolex szezámolajat, alkoholt (etanol), eperaromát tartalmaz (beleértve a benzil-alkoholt is).

Az Epidyolex finomított szezámolajat tartalmaz, amely ritka esetekben súlyos allergiás reakciókat okozhat.

Az Epidyolex milliliterenként 79 mg etanolt tartalmaz, amely 10% v/v vízmentes etanolnak felel meg, azaz legfeljebb 691,3 mg etanolnak maximális egyszeri Epidyolex-dózisonként (12,5 mg/ttkg) egy 70 kg testsúlyú felnőtt esetében (9,9 mg etanol/ttkg). Egy 70 kg testsúlyú felnőtt esetében ez 17 milliliter (ml) sörnek, vagy 7 ml bornak felel meg adagonként.

Ez a gyógyszer 0,0003 mg/ml benzil-alkoholt tartalmaz, ami 0,0026 mg-nak felel meg maximális Epidyolex-dózisonként (12,5 mg/ttkg Epidyolex egy 70 kg testsúlyú felnőttnek való dózisban). A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.

3. Hogyan kell szednie Önnel vagy a betegnek az Epidyolex-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az Epidyolex egy belsőleges oldat (lenyelendő folyadék). Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze közölni fogja Önnel, hogy mennyi (milliliter) Epidyolex-et kell naponta bevennie, naponta hányszor kell bevennie azt, és melyik (1 ml-es vagy 5 ml-es) fecskendőt kell használnia az adag bevételéhez.

Kezelőorvosa az Ön testsúlya alapján számítja ki az adagot. Kezdheti alacsony adaggal, amit kezelőorvosa fokozatosan emelni fog. Keresse fel kezelőorvosát, amennyiben a gyógyszer pontos adagját illetően bizonytalan, vagy úgy gondolja, hogy az adag módosítására van szükség.

Az Epidyolex egyidejű bevétele étellel megnövelheti a szervezete által felvett gyógyszer mennyiséget. Amennyire lehetséges, az Epidyolex-et következetesen szedje vagy étellel, vagy étel nélkül és napirendjének megfelelően, hogy az mindig azonos hatást váltson ki Önnél. Ha az Epidyolex-et étellel veszi be, amennyiben lehetséges, mindig azonos típusú ételt válasszon (pl. azonos zsírtartalmút).

Amennyiben szükséges, az Epidyolex gyomor- (nasogastricus) szondán vagy a hason lévő nyíláson (sztóma, gastrostoma) keresztül is bevehető. Kezelőorvosa el fogja látni Önt a megfelelő utasításokkal erre vonatkozóan. Amennyiben nem biztos a beadást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét!

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön májbeteg, mert a gyógyszeradag módosítására lehet szükség.

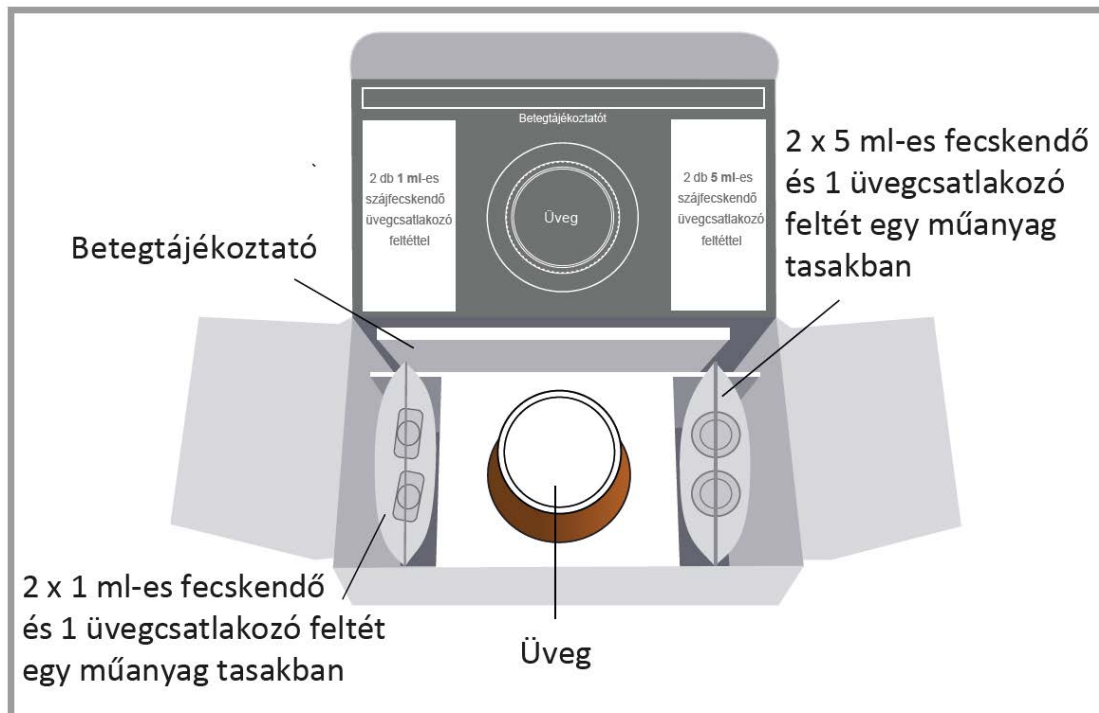
Kizárólag kezelőorvosa javaslatára csökkentse a gyógyszer adagját vagy hagyja abba annak szedését.

Az Epidyolex szájon át történő alkalmazására vonatkozó utasítások

A csomagolás a következőket tartalmazza:

- Epidyolex belsőleges oldatos üveg;
- két 1 ml-es szájfecskendő és egy üvegcsatlakozó feltétet tartalmazó műanyag tasak;
- két 5 ml-es szájfecskendő és egy üvegcsatlakozó feltétet tartalmazó műanyag tasak.

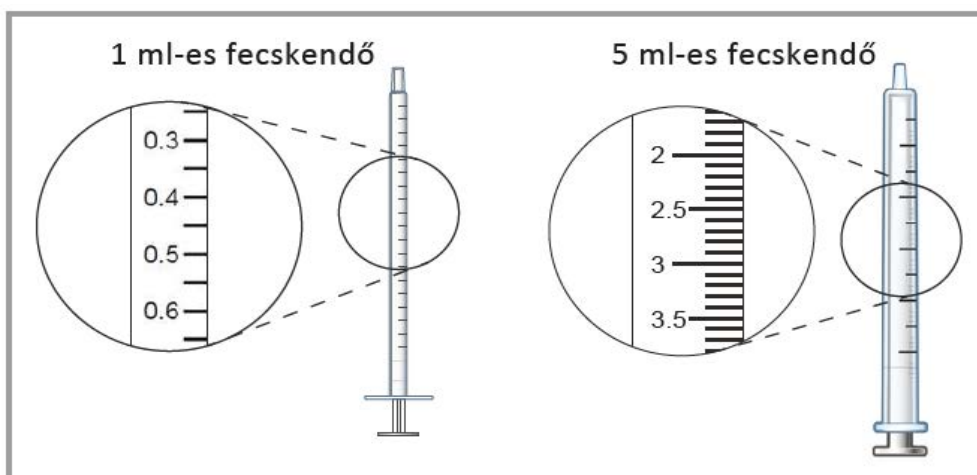
Arra az esetre, ha a fecskendő megsérülne vagy elveszne, a csomag egy-egy pótfecskendőt tartalmaz mindkét méretben.



1. Nyissa ki a gyógyszeradagja kiméréséhez megfelelő szíjfecskendőt tartalmazó tasakot.
 - Amennyiben az Ön adagja **1 ml (100 mg) vagy kevesebb**, használja a kisebb, 1 ml-es fecskendőt.
 - Amennyiben az Ön adagja **1 ml-nél (100 mg-nál) több**, használja a nagyobb, 5 ml-es fecskendőt.
 - Amennyiben az Ön adagja **5 ml-nél (500 mg-nál) több**, a nagyobb, 5 ml-es fecskendőt kell használnia egymás után többször. Ebben az esetben pontosan jegyezze fel, hogy hányszor töltötte fel a fecskendőt (pl. minden 5 ml-es adag megjelölésével), hogy a megfelelő adagot vegye be.

Fontos, hogy adagja kiméréséhez a megfelelő szíjfecskendőt használja. Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tájékoztatni fogja Önt, hogy a felírt adagtól függően melyik fecskendőt kell használnia.

Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze utasításainak megfelelően a tasakból a nem használt fecskendőt és az üvegcsatlakozót ki kell dobni, hacsak kezelőorvosa vagy gyógyszerésze arra nem kéri Önt, hogy őrizze meg mindkét fecskendőt, amíg az utolsó adagot el nem érte.



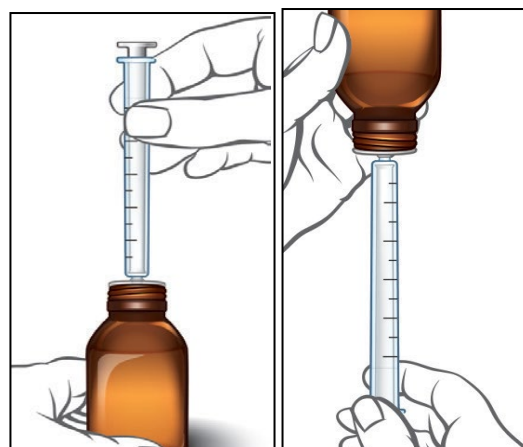
2. A kupakot lenyomva és az óramutató járásával ellentétes irányban elfordítva csavarja le a gyermekbiztos kupakot az üvegről.



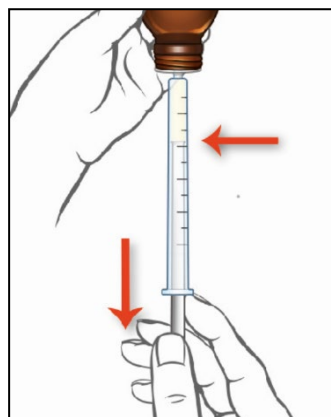
3. Nyomja az üvegcsatlakozó feltétet erősen az üveg nyakába, és győződjön meg róla, hogy azt megfelelően behelyezte-e. A csatlakozó leválhat és fulladást okozhat, amennyiben azt nem helyezi be teljesen.



4. Helyezze be teljesen a megfelelő szájfecskendő végét az üvegcsatlakozó feltétbe, és a szájfecskendőt a helyén tartva fordítsa az üveget fejjel lefelé.

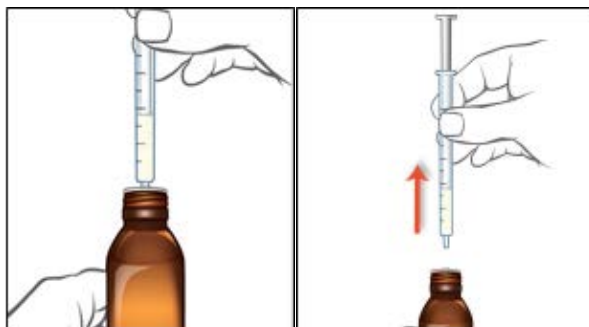


5. Lassan húzza vissza a fecskendő adagoló dugattyúját, hogy felszívja a fecskendőbe a szükséges mennyiséget (milliliter). Az adagoló dugattyú végét igazítsa a szükséges mennyiséget jelölő vonalhoz, ahogy az a szemben levő ábrán látható.

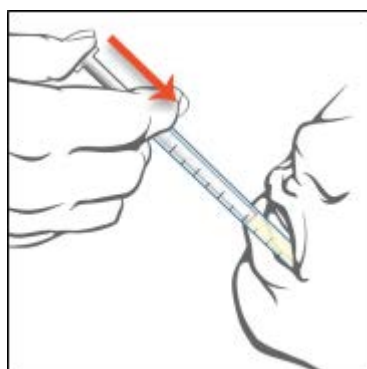


Ha a fecskendőben légbuborék található, az üveget fejfelé tartva nyomja vissza a folyadékot az üvegbe, majd ismétlje meg az 5. lépést, amíg a légbuborék el nem tűnik.

6. Fordítsa vissza az üveget fejfelé, majd óvatosan húzza ki a szájfecskendőt a csatlakozó feltétből.



7. Helyezze a szájfecskendő végét a szájába, majd finoman nyomja meg a fecskendő adagoló dugattyúját a gyógyszer kijuttatásához. Ne fejtse ki nagy erőt az adagoló dugattyú megnyomásakor, és ne irányítsa a gyógyszert szájürege hátsó része, illetve a torka felé.

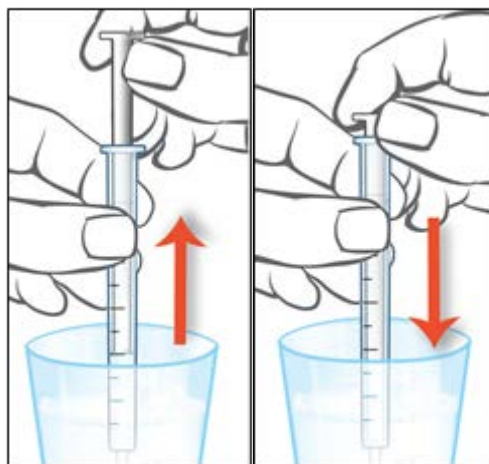


Amennyiben az adag meghaladja az 5 ml-t, ismétlje meg a 4 – 7. lépéseket az 5 ml-es szájfecskendő használatával a fennmaradó adag beadásához.

8. Teljesen csavarja vissza a gyermekbiztos kupakot az üvegre, a kupakot az óramutató járásával megegyező irányban elforgatva – nem szükséges eltávolítani az üvegcsatlakozó feltétet, mert a kupak azzal együtt is ráilleszhető.



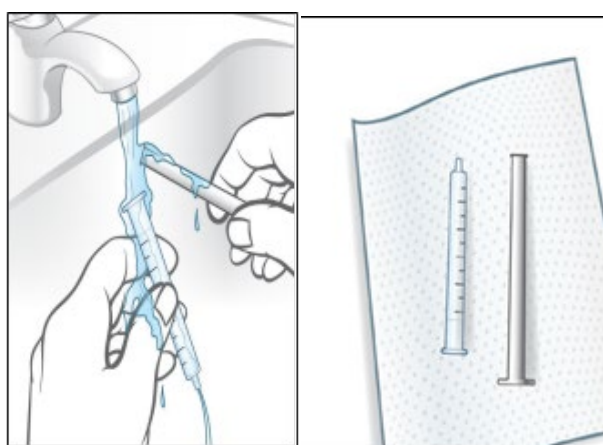
9. Töltsön egy pohárba meleg szappanos vizet, és az adagoló dugattyú segítségével tisztítsa meg a szájfecskendőt a víz felszívásával, illetve kinyomásával.



10. Távolítsa el az adagoló dugattyút a fecskendő hengeréből, majd csapvíz alatt öblítse le mindkét részt. A szájfecskendőt ne tegye a mosogatógépbe!

Rázza le mindkét részről a vizet, majd levegőn hagyja megszáradni a következő használatig. A következő használat előtt győződjön meg róla, hogy a szájfecskendő teljesen megszáradt, mert ha víz kerül az üvegbe, az oldat zavarossá válhat.

Amennyiben az oldat az üvegben zavarossá vált, az nem befolyásolja a hatásosságát. Használja a gyógyszert a megszokottak szerint.



Ha Ön vagy betege az előírtnál több Epidyolex-et vett be

Ha az előírtnál több Epidyolex-et vett be, haladéktalanul tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, vagy keresse fel az Önhöz legközelebb eső kórház sürgősségi osztályát, és vigye magával gyógyszerét.

A jelek között, amelyek arra utalnak, hogy az előírtnál több Epidyolex-et vett be, szerepel a hasmenés és az álmodás.

Ha Ön vagy betege elfelejtette bevenni az Epidyolex-et

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. A szokásos időben vegye be a következő adagot. Ha több adagot is kihagyott, kérjük, beszélje meg kezelőorvosával, hogy mekkora adagot kell bevennie.

Ha Ön vagy betege idő előtt abbahagyja az Epidyolex szedését

Ne csökkentse az adagot, és ne hagyja abba az Epidyolex szedését anélkül, hogy azt előzetesen megbeszélne kezelőorvosával. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja róla, hogyan kell fokozatosan abbahagynia az Epidyolex szedését.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A következő mellékhatások **nagyon súlyosak** lehetnek:

- A vérvizsgálatok a májenzimek emelkedett szintjét (transzaminázszint-emelkedést) mutatták ki az Epidyolex-et kapó betegeknél, ami májkárosodás jele lehet.
- A gyógyszert szedő betegeknél önkárosító és öngyilkossági gondolatai lehetnek. Ha Önnél ezek a gondolatok bármikor jelentkeznek, forduljon kezelőorvosához.

A gyógyszer a következő mellékhatásokat okozhatja. Ha Önnél ezek közül bármelyik mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát:

Nagyon gyakori mellékhatás (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- bágyadtság vagy álmoság;
- hasmenés;
- étvágycsökkenés;
- láz;
- hányás;
- fáradtság.

Gyakori mellékhatás (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- bizonyos májenzimek szintjeinek emelkedése a vérben;
- görcsrohamok;
- düh (ingerlékenység, agresszivitás);
- bőrkiütés;
- erőtlenség;
- köhögés;
- tüdőgyulladás;
- testsúlycsökkenés;
- rossz közérzet;
- húgyúti fertőzés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Epidyolex-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Amennyiben az üveg első felbontása után 12 hét elteltével még található oldat az üvegben, ne használja fel azt.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Epidyolex?

- A készítmény hatóanyaga a kannabidiol. A belsőleges oldat 100 mg kannabidiolt tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevők: finomított szezámolaj, vízmentes etanol, szukralóz és eperaroma (beleértve a benzil-alkoholt is).

Milyen az Epidyolex külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Epidyolex egy színtelen vagy sárga, áttetsző belsőleges oldat. A gyógyszer üvegben kerül kiszerezésre, gyermekbiztos kupakkal, két egyforma 5 ml-es vagy 1 ml-es adagoló szájfecskendővel és a fecskendők használatához szükséges két üvegcsatlakozó feltéttel. Az 5 ml-es fecskendők 0,1 ml-es, az 1 ml-es fecskendők 0,05 ml-es beosztással vannak ellátva.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

GW Pharma (International) B.V.,
Databankweg 26, 3821AL Amersfoort, Hollandia
e-mail: medicalinfo@gwpharm.com

Gyártó

GW Pharma (International) B.V.,
Databankweg 26, 3821AL Amersfoort, Hollandia
e-mail: medicalinfo@gwpharm.com

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien Tél/Tel: +31(0)337981015	Lietuva Tel: +31(0)337981015
България Тел.: +31(0)337981015	Luxembourg/Luxemburg Tél/Tel: +31(0)337981015
Česká republika Tel: +31(0)337981015	Magyarország Tel.: +31(0)337981015
Danmark Tlf: +45 69918419	Malta Tel: +31(0)337981015
Deutschland Tel: +49(0)3022957821	Nederland Tel: +31(0)337981015
Eesti Tel: +31(0)337981015	Norge Tlf: +31(0)337981015
Ελλάδα Τηλ: +31(0)337981015	Österreich Tel: +31(0)337981015
España GW Pharma Spain, S.L. Tel: +34-914197379	Polska Tel.: +31(0)337981015

France Exploitant: Jazz Pharmaceuticals France SAS Tél: +33(0) 4 37 49 85 85	Portugal Tel: +31(0)337981015
Hrvatska Tel: +31(0)337981015	România Tel: +31(0)337981015
Ireland Tel: +31(0)337981015	Slovenija Tel: +31(0)337981015
Ísland Sími: +31(0)337981015	Slovenská republika Tel: +31(0)337981015
Italia GW Pharma Italy S.R.L. Tel: +39(0)687501801	Suomi/Finland Puh/Tel: +31(0)337981015
Κύπρος Τηλ: +31(0)337981015	Sverige Tel: +46 406688521
Latvija Tel: +31(0)337981015	United Kingdom (Northern Ireland) Tel: + 44(0)1223 238170

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.